#### ⑫公開特許公報(A) 平3-68567

@Int. Cl.'5

識別記号

庁内整理番号

❸公開 平成3年(1991)3月25日

C 07 D 277/40 A 61 K 31/425 31/44

AGA ACA

7431-4C 7475-4C

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全42頁)

50発明の名称

チアゾール誘導体

顧 平2-208833 ②特

願 平2(1990)8月6日 220出

優先権主張

ᡚ1989年8月7日録イギリス(GB)動8918045.9

図1990年2月21日図イギリス(GB) 399003930.6

⑫発 明 老 松

昌 昭

大阪府豊中市中桜塚5-4-12

個発 明 者 野 隆 兵庫県神戸市北区南五葉2-4-6-208

700発明

荻 狩

弁理士 青 木

紀 宏

兵庫県尼崎市大庄北 4 - 2-12-401

@発明者

伊 妹 尾

下村

Л **E**B 大阪府門真市千石東町12-1

@発 明

恭

大阪府吹田市津雲台2-3-9

藤沢薬品工業株式会社 勿出 願 人

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

19代 理 人

最終頁に続く

1.発明の名称

チアゾール誘導体

2.特許請求の範囲

(1) 式:

[式中、 $R^1$ は水素原子、またはハロゲン原子 で置換されていてもよいアシル基、R<sup>2</sup> は水素 原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)ア ルキル基、ハロゲン原子またはカルポキシ基、 A は - CH2-、 - CO-、 - C( - NOR 4) - ( 式中、 R<sup>4</sup> は低級アルキル基を意味する)、-S-(Ò)\_

(式中、mは0、1または2を意味する)また は-CH<sub>2</sub>S-(式中、mは 0 、 1 または 2 を (ŏ)\_

意味する)、R<sup>3</sup> はハロゲン原子、水酸基、低

級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくは アシルアミノ基で置接されていてもよいアリー ル基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸 基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換され ていてもよい宝素含有不飽和複素環式基を意味 する]で示される化合物およびその医薬として 許存される塩。

(2) R<sup>1</sup> が水素原子、低級アルカノイル基、低級 アルカンスルホニル基、またはハロゲン原子で 置換されていてもよいペンゾイル基、 R<sup>S</sup> がハ ロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニト ロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基も しくは低級アルカンスルホニルアミノ基で置換 されていてもよいフェニル基、またはそれぞれ 低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハ ロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル 差、テトラゾリル基またはチアジアゾリル基で ある請求項(1)に記載の化合物。

(3) R<sup>1</sup>が水素原子である請求項(2)に記載の化合物。

- (4) R<sup>2</sup>が水素原子である請求項(3)に記載の化合 物。
- (5) Aが-S-(式中、mは0、1または2を意 (0)<sub>m</sub>

味する)である請求項(4)に記載の化合物。

- (6) R<sup>3</sup> がピリジル基、ピリミジニル基、イミダ ゾリル基、テトラゾリル基またはチアジアゾリ ル基である請求項(5)に記載の化合物。
- (7) 式

[ 式中、  $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、  $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、A は  $-CH_2-$ 、-CO-、 $-C(=NOR^4)-$ (式中、

ていてもよいアシル蓋を意味する] で変わされる化合物またはその塩を、脱アシル 化して、式

[ 式中、  $\mathbf{R^2}$  、  $\mathbf{R^3}$  および  $\mathbf{A}$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で扱わされる化合物またはその塩を得るか、

### 2) 玄

【 式中、  $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 X はハロゲン原子、  $\ell$  は 0 または 1 を意味する 】

で変わされる化合物またはその塩を式

R <sup>4</sup> は低級アルキル蓋を意味する)、-S -(O)<sub>■</sub>

(式中、mは 0 、 1 または 2 を意味する)または  $-CH_2S-$  ( 式中、 m は 0 、 1 または 2 を  $(0)_m$ 

意味する)、R<sup>3</sup> はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素合有不飽和複素環式基を意味する]で示される化合物またはその塩の製造法であって、

#### 1) 丈

[ 玄中、 R<sup>2</sup> 、 R<sup>3</sup> および A はそれぞれ前と同じ意味であり、 R<sup>5</sup> はハロゲン原子で置換され

# R3-SH

【 式中、 R <sup>S</sup> は前と同じ意味 】で 表わされる化合物 またはその塩と反応させて、式

[式中、 $\mathbf{R^1}$  、 $\mathbf{R^2}$  、 $\mathbf{R^3}$  および $\mathbf{l}$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

[ 式中、 $\mathbf{R}^1$  、 $\mathbf{R}^2$  およびAはそれぞれ前と同じ意味]

で安わされる化合物またはその塩を還元して、 式

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および A はそれぞれ前と同じ意味 ]

で変わされる化合物またはその塩を得るか、

### 4) 式

[ 式中、 $R^1$  、 $R^2$  、 $R^3$  および  $R^3$  からい  $R^3$ 

で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に

【式中、R<sup>1</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ前と同じ意 味】

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

# 6) 式

[ 式中、 R <sup>1</sup> 、 R <sup>3</sup> および A はそれぞれ前と同じ意味]

で変わされる化合物またはその塩をハロゲン化 して、式

【式中、R<sup>1</sup> 、R<sup>3</sup> 、A および X はそれぞれ前 と同じ意味 】 付して、式

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および l はそれぞれ前と同じ意味であり、q は 1 または 2 を意味する。但し、n が 1 の時、 q は 2 を意味する]で 要わされる化合物またはその塩を得るか、 5) す

[式中、 $R^1$  および $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に 付して、式

で表わされる化合物またはその塩を得るか、 ハ ナ

[ 式中、R<sup>2</sup> 、R<sup>3</sup> およびAは、それぞれ前と 同じ意味]

で要わされる化合物またはそのアミノ基における 反応性誘導体またはその塩を、アンル化 して、式

【 式中、 R <sup>2</sup> 、 R <sup>3</sup> 、 R <sup>5</sup> および A はそれぞれ 前と同じ意味 】

で変わされる化合物またはその塩を得るか、 (以下余白) 8) 式

[ 式中、  $\mathbf{R}^1$  、  $\mathbf{R}^2$  および  $\mathbf{A}$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはそのアミノ基における 反応性 誘導体またはその塩を、アシル化 して、式

[ 式中、  $\mathbf{R}^1$  、  $\mathbf{R}^2$  および  $\mathbf{A}$  は それぞれ前と何じ 意味であり、  $\mathbf{R}^6$  は アシルアミノ 甚を意味する ]

で衰わされる化合物またはその塩を得るか、

【 式中、 R<sup>3</sup> および X は それ ぞれ 前 と 同 じ 意

で扱わされる化合物またはその塩を、式

【式中、R<sup>1</sup> は前と同じ意味】で接わされる化合物またはその塩と反応させて、式

[式中、R<sup>1</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ前と同じ意 味]

で衰わされる化合物またはその塩を得るか、

(以下余白)

9) 式

$$R^3 - CH_2 - CH_2 - CO - CH_3$$

[式中、R<sup>3</sup>は前と同じ意味] で表わされる化合物またはその塩を、式

[ 式中、 R 1 は前と同じ意味 ] で変わされる化合物またはその塩と反応させ て、 ま

$$\mathbf{x}_{\mathrm{R}^{1}-\mathrm{HN}}\mathbf{x}_{\mathrm{S}}\mathbf{x}_{\mathrm{CH}_{2}^{-\mathrm{R}^{3}}}^{\mathrm{CH}_{3}}$$

[ 式中、  $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で衰わされる化合物またはその塩を得るか、

10) 式

$$R^3 - CO - CO - CH_2 - X$$

11) 式

[式中、 $\mathbf{R^1}$  、 $\mathbf{R^2}$  および $\mathbf{R^3}$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を、式

[式中、R<sup>4</sup> は前と同じ意味] で表わされる化合物またはその塩と反応させ て、式

[ 式中、R<sup>1</sup> 、R<sup>2</sup> 、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> はそれぞれ前と同じ意味] で表わされる化合物またはその塩を得ることを 特徴とする前記製造法。 (8) 請求項(1)に記載の化合物またはその塩を有 効成分として含有するリウマチ、腎炎、血小板 減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治 緩剤。

# 3.発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

この発明は、下記一般式[I]で示される、リウマチ、腎炎、血小板被少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療に有用なチアゾール誘導体に関するものであり、医療の分野で利用される。

#### [ 従来の技術]

心疾患および潰瘍の治療に有用なある種のチア ゾール誘導体が、特開昭59-193878号公報に記載 されている。

# [ 堯明が解決しようとする課題 ]

本発明は、新規なチアゾール誘導体が、上記特 閉昭59-193878号公報に記載されていない新規な リウマチ、腎炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の 投与による副作用の治療剤として有用であること を示すものである。

低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ (低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素 合有不飽和複素環式基を意味する ]

この発明の目的化合物[I]は下記製造法により 製造することができる。

# 製造法1

# 製造法2

$$\mathbb{R}^{1}-H\mathbb{N} \xrightarrow{\mathbb{R}^{2}} \mathbb{R}^{2} \xrightarrow{\mathbb{R}^{3}-SH} \mathbb{R}^{3}$$

## [問題を解決するための手段]

この発明の目的とするチアゾール誘導体は新規 であり、次の一般式[I]で示される。

[式中、 $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、 $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、 Aは $-CH_2-$ 、-CO-、 $-C(=NOR^4)-$ (式中、 $R^4$ は低級アルキル基を意味する)、-S-(式中、(O)

m は 0 、 1 または 2 を意味する ) または
- CH<sub>2</sub>S- ( 女中、 m は 0 、 1 または 2 を意味す
(O)<sub>m</sub>

る)、R<sup>3</sup> はハロゲン原子、水酸基、低級アルコ キシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミ ノ基で**団換されていてもよいアリール基、**または

## 製造法 3

製造法 6

製造法7

## 製造法11

$$R^{1}-HN \xrightarrow{R^{2}} CO-R^{3} \xrightarrow{H_{2}NOR^{4}}$$

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、R<sup>5</sup> はハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、R<sup>6</sup> はアシルアミノ基、Xはハロゲン原子、 L は 0 または 1、n は 0 または 1、q は 1 または 2 を意味する。 但し、n か 1 の時、 q は 2 である。]

原料化合物[Ⅱ]の一部のものは、下記に示す製 造法により製造することができる。

## 製造法9

## 製造法10

## 製造法A

$$\mathbb{R}^{1}-HN$$

$$\mathbb{R}^{2}$$

$$\mathbb{R}^{1}-HN$$

$$\mathbb{R}^{1}$$

$$\mathbb{R}^{1}$$

$$\mathbb{R}^{1}$$

[式中、R<sup>1</sup> およびXはそれぞれ前と同じ意味で あり、R<sup>7</sup> は低級アルキル基またはヒドロキシ (低級)アルキル基を意味する]

この明細書の以上の記載ならびに以下の記載に おいて、この発明の範囲に含まれる種々の定義の 適当な例ならびに説明を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特に断りのない限り、炭素原子 1ないし6個を意味する。

「低級アルキル基」の適当な例としては、直鎖 状または分枝鎖状のもの、例えば、メテル基、エ テル基、プロピル基、イソプロピル基、ブテル 基、イソブテル基、第3級ブテル基、ペンテル 基、ヘキシル基などが挙げられる。 「ヒドロキシ(低級)アルキル基」および「ハロ(低級)アルキル基」における「低級アルキル」部分の適当な例としては、先に例示したものを挙げることができる。

「ハロ(低級)アルキル基」の選当な例としては、「モノハロ(低級)アルキル基」(例えば、クロロメテル基、プロモメテル基、フルオロメテル基など)、「ジハロ(低級)アルキル基」(例えば、ジクロロメテル基、ジブロモメテル基、ジフルオロメテル基など)および「トリハロ(低級)アルキル基」(例えば、トリクロロメテル、基、トリプロモメテル基など)などが挙げられる。

「低級アルコキシ基」の適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソプトキシ基、第三級プトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

ど)、低級アルカンスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ベンタンスルホニル基、ベンタンスルホニル基など)、低級アルケノイル基(例えば、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基など)、カルバモイル基などが挙げられる。

芳香族アシル蓋としては、アロイル蓋(例えば、ペンソイル蓋、トルオイル蓋、キシロイル蓋 など)などが挙げられる。

芳香族基置換脂肪族アシル基としては、アル (低級)アルカノイル基、例えば、フェニル(低 級)アルカノイル基(例えば、フェニルアセチル 基、フェニルプロピオニル基、フェニルへキサノ イル基など)、アル(低級)アルコキシカルボニ ル基、例えば、フェニル(低級)アルコキシカル ボニル基(例えば、ペンジルオキシカルボニル 基、フェネチルオキシカルボニル基など)、フェ ノキシ(低級)アルカノイル基(例えば、フェノ キシアセチル基、フェノキシプロピオニル基な 「 ハロゲン原子 」の適当な例としては、ファ 常、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

「アリール基」の適当な例としては、フェニル 基、トリル基、キシリル基、クメニル基、ナフテ ル基などが挙げられる。

上記「アリール蓋」は、ハロゲン原子、水酸 蓋、低級アルコキシ蓋、ニトロ蓋、アミノ蓋また はアシルアミノ蓋で置換されていてもよい。

「アシル基」の適当な例としては、脂肪族アシ ル基、芳香族アシル基および芳香族基置換脂肪族 アシル基が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、飽和または不飽和、非環状または環状のもの、例えば、低級アルカノイル甚(例えば、ホルミル基、アセテル基、プロピオニル基、ブテリル基、イソブテリル基、ベレリル基、ピパロイル基、ヘキサノイル基など)、低級アルコキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、第3級ブトキシカルボニル基な

## ど)などが挙げられる。

「アシルアミノ基」における「アシル」部分の 選当な例としては、先に例示したものを挙げるこ とができる。

「窒素含有不飽和複素環式基」の適当な例とし ては、窒素原子を少なくとも1個含むものであっ て、単環式複素環式基または多環式複素環式基が 挙げられ、好ましい複素環式基としては、窒素原 子を1ないし4個合せ3ないし8員の不飽和複素 単環式蓋、例えば、ピロリル基、ピロリニル基、 イミダゾリル盖、ピラゾリル盖、ピリジル蓋、ピ リミジニル盖、ピラジニル盖、ピリダジニル基、 トリアゾリル基(例えば、4 H‐1・2・4 - トリ アゾリル基、1H-1.2.3 -トリアゾリル基、 2 H‐1.2.3‐トリアゾリル基など)、テトラ ゾリル基(例えば、1H-テトラゾリル基、2H - テトラゾリル基など)など、窒素原子を1ない し 5 個合む不飽和綿合複素環式基、例えば、イン ドリル基、イソインドリル基、インドリジニル 蓋、ペンズイミダゾリル蓋、キノリル蓋、イソキ

ノリル基、インダゾリル基、ペンゾトリアゾリル 盖、テトラゾロピリダジニル蓋(例えば、テトラ ゾロ[1,5-b]ピリダジニル基など)など、酸 素原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし 3個合む3ないし6員の不飽和複素単環式基、例 えば、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキ サジアゾリル基(例えば、1,2,4ーオキサジア ソリル基、1.3.4-オキサジアゾリル基、1. 2.5-オキサジアゾリル基など)など、酸素原 子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個 合む不飽和縮合複素環式基(例えば、ペンソオキ サゾリル基、ペンゾオキサジアゾリル基など)、 硫黄原子を1ないし2個および窒素原子を1ない し3個合せ3ないし8員の不飽和複素単環式基、 例えば、ナアソリル基、ナアジアソリル基(例え は、1,2,4ーチアジアゾリル基、1,3,4ーチ アジアゾリル基、1.2.5ーチアジアゾリル基な と)など、硫黄原子を1ないし2個および窒素原 子を1ないし3個合む不飽和糖合複素環式基、例 えば、ペンソナアソリル基、ペンソナアジアゾリ

ル基など)などが挙げられる。

上記「 宝素合有不飽和複素環式基」は、低級アルキル基、アミノ基、水酸基またはハロ ( 低級 ) アルキル基で置換されていてもよい。

目的化合物[1]の医薬として許容される塩の選 当な例としては、慣用の無毒性の塩であって、具 体的には有機酸との塩(例えば、ギ酸塩、酢酸 塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸 塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸 塩、トルエンスルホン酸塩など)、無機酸との塩 (例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン 酸塩など)、アミノ酸(例えば、アルギニン、グ ルタミン酸、オルニチンなど)との塩、金属塩、 例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、 カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例え ば、カルシウム塩、マグネシウム塩など)など、 アンモニウム塩、有機塩基との塩(例えば、トリ メチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン 塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N.N' - ジベンジルエチレンジアミン塩など)

などが挙げられる。

なお、化合物 [Ie]ないし化合物 [Ip]も化合物 [I]の範囲に包含されるので、これら化合物 [Ie]~ [Ip]の塩の適当な例としては、前記目的化合物 [I]で例示したものを参照することができる。

目的化合物[I]またはその塩の製造法を次に詳細に説明する。

## 製造法 1

目的化合物[Ib]またはその塩は、化合物[Ia]またはその塩の脱アシル化によって製造することができる。

この脱アシル化反応の適当な方法としては、加 水分解などの慣用の方法が挙げられる。

加水分解は酸の存在下に行うことが好ましい。 適当な酸としては、無機の酸(例えば、塩酸、 具化水素酸、硫酸など)、有機の酸(例えば、ギ 酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベ ンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸な ど)、酸性イオン交換樹脂などが挙げられる。こ の反応にトリフルオロ酢酸およびpートルエンス ルホン酸などの有機の酸を用いる場合、陽イオン 補捉剤(例えば、アニソールなど)の存在下で反 応を行うことが好ましい。

この加水分解に適した酸は、脱酸すべきアシル 基の種類に応じて選択することができる。

加水分解は、通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、第3級プチルアルコール、テトラヒドロフラン、N・N・ジメチルホルムアミド、ジオキサン、それらの混合物など反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。また、前記酸が液状の場合、それらは溶媒としても用いることができる。

この加水分解の反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温または加熱下で反応は行われ

この製造法において、原料化合物[Ia]または その塩がR<sup>3</sup> としてアシルアミノ基を持つ場合、 この基もまたアミノ基に変換される。

### 製造法2

目的化合物[Ic]またはその塩は、化合物[I]またはその塩を、化合物[II]またはその塩を反応させることにより製造することができる。

化合物[I]および[II]の適当な塩としては、目的化合物[I]の塩基との塩で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、通常、メタノール、エタノール、 プロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、その他反応に悪影響 を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

化合物[Ⅲ]を遊離形でこの反応に用いる場合、 慣用の塩基、例えば、水素化アルカリ金属(例え ば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、 水素化アルカリ土類金属(例えば、水素化カルシ ウム、水素化マグネシウムなど)、水酸化アルカ リ金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリ ウムなど)、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸ナ トリウム、炭酸カリウムなど)、炭酸水素アルカ リ金属(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素

は、金属(例えば、スズ、亜鉛、鉄など)と塩化アンモニウムまたは塩基(例えば、アンモニア、水酸化ナトリウムなど)との組合せ、金属(例えば、スズ、亜鉛、鉄など)または金属化合物のスぱ、塩化クロム、塩化第一スズ、酢酸クロムなど)と有機または無機の酸(例えば、ギ酸、アロピオン酸、トリフルオロ酢酸などのよび、ギ酸、トリフルオアルカリカとのの素リチウム、水素化ホウ素カリウムなど)、水素化シアノホウ素アルカリカムなど)、水素化シアノホウ素アルカリカムなど)、水素化シアノホウ素アルカリカムなど)、水素化シアノホウ素アルカリカムなど)、水素化シアノホウ素アルカリカムなど)、水素化アルミニウムアルカリカムなど)、水素化アルミニウムアナトロの人で、水素化アルミニウムリチウムなどが挙げられる。

接触還元に用いられる触媒の適当な例としては、慣用のもの、例えば、白金触媒(例えば、白金板、白金海綿、白金魚、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(例えば、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウ

カリウムなど)、ファ化アルカリ金属(例えば、ファ化カリウム、ファ化セシウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、カリウム第3 級プトキシドなど)、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ピコリン、1.5ージアザビシクロ[4.3.0]ノン-5ーエン、1.4ージアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1.5ージアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5などの存在下で行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、通常、室温、冷却、加温または加熱下で反応は行われる。

## 製造法3

目的化合物[Ie]またはその塩は、化合物[Id]またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。

還元は、慣用の方法、すなわち、化学遵元また ・ は接触還元により行うことができる。

化学還元に用いられる還元剤の適当な例として

ムー硫酸パリウム、パラジウムー炭酸パリウムなど)、ニッケル触媒(例えば、選元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コパルト触媒(例えば、選元コパルト、ラネーコパルトなど)、飲触媒(例えば、選元鉄、ラネー鉄など)、 倒触媒(例えば、選元詞、ラネー詞、ウルマン詞など)などが挙げられる。

この製造法における遺元は、通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど)、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N・N・ジメテルホルムアミド、ジメテルスルホキシド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。前記還元剤が液状の場合は溶媒としても用いることができる。

反応は、冷却ないし加温または加熱下で行うことが好ましい。

## 製造法4

目的化合物[Ig]またはその塩は、化合物[If]またはその塩を酸化反応に付すことにより製造す

スことができる。

この製造法における酸化は、チオ基をスルフィ ニル基またはスルホニル基に、またはスルフィニ ル基をスルホニル基に酸化することのできる慣用 の酸化剤を用いて慣用の方法によって行うことが ル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒド

これら酸化剤の適当な例としては、無機の過酸 またはその塩(例えば、過ヨウ素酸、過硫酸な ど)またはそれらのナトリウムおよびカリウム 塩、有機の過酸またはその塩(例えば、過安息香 酸、3-クロロ過安息香酸、過ギ酸、過酢酸、ク ロロ過酢酸、トリフルオロ過酢酸など、またはそ れらのナトリウムまたはカリウム塩など)、オゾ ン、過酸化水素、尿素-過酸化水素などが挙げら

この反応は、周期律衷の第Vb族またはⅥb族金 属を含む化合物、例えば、タングステン酸、モリ プデン酸、パナジン酸などまたはそれらのアルカ り金属(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、 アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネ

N.N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホ キシド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶 媒、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われ る。前記酸が液状の場合は溶媒としても用いるこ とができる。

反応は、冷却ないし加温または加熱下で行われ **5.** 

## 製造法 6

目的化合物[[k]またはその塩は、化合物[[j]] またはその塩をハロゲン化することにより製造す ることができる。

この反応におけるハロゲン化剤の遺当な例とし ては、慣用のもの、例えば、ハロゲン(例えば、 塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化スルフリ ル(例えば、塩化スルフリル、臭化スルフリルな ど)、N-ハロスクシンイミド(例えば、N-ク ロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド など)、過ハロゲン化ハロゲン化水素酸ピリジニ ウム(例えば、過臭化臭酸ピリジニウム、過塩化 塩酸ピリジニウムなど)、過ハロゲン化四級アン

シウムなど)またはアンモニウムなどとの塩、あ るいは五酸化パナジウムなどの存在下で行うこと が望ましい。

この酸化反応は、通常、水、酢酸、酢酸エチ ロフラン、ジオキサン、 N . N - ジメチルホルム アミド、その他この反応に悪影響を及ぼさない溶 雄中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、室温または 冷却下で反応は行われる。

#### 製造法5

目的化合物[Ii]またはその塩は、化合物[Ib] またはその塩を酸化反応に付すことにより製造す ることができる。

酸化剤の適当な例としては、次亜塩素酸塩化合 物(例えば、次亜塩素酸もープチルなど)、過マ ンガン酸塩(例えば、過マンガン酸カリウムな ど)、その他慣用の酸化剤が挙げられる。

反応は、通常、水、酢酸、ジエテルエーテル、 ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、

モニウム(例えば、過臭化フェニルトリメテル アンモニウムなど)、ロートリハロアセトフェ ノン(例えば、ωートリプロモアセトフエノンな ど)、臭化第二銅または臭化カリウム、オキシ塩 化セレンなどが挙げられる。これらのハロゲン化 剤は、使用する原料化合物[Ij]の種類に応じて 選択することができる。

この反応は、通常、クロロホルム、塩化メチレ ン、四塩化炭素、酢酸、ハロゲン化水素(例え ば、臭化水素、塩化水素など)と酢酸との混合 物、水、ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒 中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室 温または加温ないし加熱下で反応は行われる。

## 製造法7

目的化合物[[a]またはその塩は、化合物[[b] またはそのアミノ基における反応性誘導体または その塩を、アシル化することにより製造すること ができる。

化合物[Ib]のアミノ蓋における反応性誘導体

の適当な例としては、アミド化に用いられる慣用のもの、例えば、化合物[Ib]とカルポニル化合物との反応によって生成したシッフ塩基型のイミノ化合物またはそのエナミン型互変異性体、化合物[Ib]とトリメテルシリルアセトアミド、ピス(トリメテルシリル)アセトアミドなどのシリル化合物との反応によって生成したシリル誘導体、化合物[Ib]と三塩化燐またはホスゲンとの反応によって生成した誘導体などが挙げられる。

この反応に用いられるアシル化剤の適当な例としては、 有機の酸、例えば、アルカン酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸など)、ハロゲン原子を有していてもよいアレンカルボン酸(例えば、 安息香酸、トルエンカルボン酸など)、 低級アルカンスルホン酸(例えば、 メタンスルホン酸など)、 ハロゲン原子を有していてもよいアリルイソシアネート(例えば、 フェニルイソシアネートなど)およびそれらの反応性誘導体が挙げられる。

反応性誘導体の適当な例としては、慣用のも

の、例えば、酸ハライド(例えば、酸塩化物、酸 臭化物など)、酸アジド、酸無水物、活性アミ ド、活性エステルなどが挙げられる。アシル化剤 として遊離酸を用いる場合、アシル化反応は、 N.N° - ジシクロヘキシルカルボジイミドなど の慣用の縮合剤の存在下に行うことが望ましい。

この反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、 クロロホルム、ジオキサン、ピリジン、塩化メチ レン、N.Nージメチルホルムアミドなど、反応 に悪影響を及ぼさない海媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

(以下余白)

### 製造法8

目的化合物[I &] またはその塩は、化合物[I e]またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩をアシル化することによって製造することができる。

アミノ基における反応性誘導体の適当な例としては、製造法でで例示したものを参照することが できる。

この反応は、製造法 7 と実質的に同様に行われるので、この反応の反応模式および反応条件(例えば、アシル化剤、溶媒、反応温度など)は製造法 7 で説明したものを参照することができる。

### 製造法 9

目的化合物[Im]またはその塩は、化合物[N]またはその塩を、化合物[V]またはその塩を反応させて製造することができる。

化合物[N]および[V]の塩の適当な例としては、化合物[I]で例示したのと同じものが挙げられる。

化合物 [V]の適当な例としては、チオ尿素、Nーアシルチオ尿素(例えば、N-ホルミルチオ尿素、N-アセチルチオ尿素、N-プロピオニルチオ尿素、ハロゲンで置換されていてもよいN-ベンゾイルチオ尿素など)などのチオカルバモイル 誘導体が挙げられる。

この反応は、 通常、 水、 メタノール、 エタノール、 イソプロピルアルコール、 テトラヒドロフラン、 ジオキサン、 クロロホルム、 塩化メチレン、 ジメテルアセトアミド、 ジメテルホルムアミド、 その他反応に悪影響を及ぼさない 有機溶媒などの 慣用の溶媒中で行われる。 これらの溶媒の中、 親水性溶媒は水との混合物として用いることができる。

反応温度は特に限定されず、通常、室温または 加温ないし加熱下で反応は行われる。

# 製造法10

目的化合物[In]またはその塩は、化合物[V]またはその塩を、化合物[V]またはその塩を反応させることにより製造することができる。

化合物[VI]の塩の適当な例としては、目的化合物[I]で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法9と実質的に同様に行われるので、この反応の反応模式および反応条件(例えば、溶媒、反応温度など)は製造法9で説明したものを参照することができる。

#### 製造法11

目的化合物[Ip]またはその塩は、化合物[Io]またはその塩を、ヒドロキシルアミン誘導体[W]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

ヒドロキシルアミン誘導体[W]の塩の適当な例 としては、ハロゲン化水素酸塩(例えば、塩酸塩など)が挙げられる。

この反応は、通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N、N - ジメテルホルムアミド、ジメテルスルホキシド、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。化合物[W]が

などの慣用の医薬組成物の形で使用される。必要な場合、増量剤ないし膨壊剤(例えば、ショ糖、乳糖、デンプン、結晶性セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、合成珪酸アルミニウムなど)、結合剤(例えば、セルロース、メテルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなど)、着色剤、甘味剤、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムなど)などを前記組成物に加えることができる。

この発明の前記組成物の投与量は、患者の年令、体重、症状などに応じて増減するが、一般には、経口投与の場合、目的化合物[I]またはその塩として1 mgないし1g、望ましくは10mgないし100mgの一日量を1 ないし3分割して投与される。典型的な単位投与量としては、5 mg、10mg、20mg、50mg、100mgなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

被体の場合、疳媒として用いることもできる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加温または加勢下で反応は行われる。

原料化合物[Ⅱ]の中の化合物[Ⅱ']またはその
塩の製造法を次に詳細に説明する。

## 製造法A

化合物[II']またはその塩は、化合物[II]またはその塩を、ハロゲン化することにより製造することができる。

化合物[I']および[W]の塩の適当な例としては、目的化合物[I]で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法 8 と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件(例えば、ハロゲン化剤、溶媒、反応温度など)は製造法 6 で説明したものを参照することができる。

目的化合物[I]およびその医薬として許容される塩を治療目的に投与する場合、 散剤、細粒剤、 顆粒剤、錠剤、糖衣錠、マイクロカブセル剤、カ ブセル剤、坐剤、液剤、懸潤剤、乳剤、シロップ

## [発明の効果]

この発明の目的化合物およびその医薬として許 容される塩は、リウマチ(例えば、リウマチ性関 節炎など)、腎炎、血小板減少症 [例えば、特発 性血小板減少性無斑病、統発性血小板減少性無斑 網、抗腫瘍剤(例えば、マイトマイシンCなど) の副作用による血小板減少症など ]、腫瘍、抗腫 瘍剤の投与による副作用(例えば、体重の減少な ど)などの治療および予防に有用である。

以下に、目的化合物[I]の有用性を示すため、目的化合物[I]の抗リウマチ作用、抗腎炎作用、血小板数増加作用、および抗腫瘍剤の投与による副作用に対する軽減作用を説明する。

## 抗リウマチ作用

<u>試験1</u> マウスにおけるコラーゲン惹起性関節炎 に対する効果

### 方法:

各群10匹の雄性DBA/1マウスを用いた。タイプ『ウシコラーゲンを0.1M酢酸に溶解し、フロイントの完全アジュバント(CFA)に乳化した。

このCFAに乳化したタイプ 『コラーゲン125 / Rをマウスの尾根部に皮内投与し初回抗原刺激した。同じ方法で21日後に誘発した。誘発日から薬物を1日1回3週間経口投与し、週1回、関節炎の肉眼症状を検査した。薬物の効果を判定するために関節炎指数を用いた。関節炎指数は各肢に0-3の重症度評点を与え、関節腫脹と紅斑(1点)、目に見える関節障害(2点)、認めうる関節強直(3点)とし、四肢の点数を合計して得た。

## 箱果:

化合物	用量 (ng/kg)	抑制率 (%)	
実施例18	100	50	
突施例23	100	51	
実施例27	100	46	
実施例29	100	57	
実施例30	100	35	
実施例33	100	44	
実施例37	100	50	
実施例38	100	31	
実施例40	100	44	

## 結果:

M X .		
化合物	投与量 (mg/kg)	<b>尿中アルブミン</b> 抑制率(%)
実施例 7	100	52
実施例18	100	98
実施例23	100	96
実施例29	100	90
実施例30	100	98
実施例33	100	70
実施例35	100	74
実施例37	100	100
実施例38	100	78
	#= FD	

## 血小板数增加作用

<u>試験3</u> マイトマイシンCによって減少した血小 仮数に対する増加効果

## 方法:

試験化合物を 6 - 7 週齡の雄性ddyマウスに、 1 日 1 回 5 日間経口投与した。動物は 1 群10匹 として用いた。マイトマイシンC(以後HBCとい う)を3.2mg/kgの用量で試験化合物の初回投与 後 0、2、4 日目にマウスに静脈内投与した。試

## 抗腎炎作用

<u>試験 2</u> 慢性 GVH 反応(腎炎)に対する効果 方法:

6週齢の雌(57BL/6×DBA/2)F<sub>1</sub>とDBA/2マウスを使用した。対宿主移植片(GVH)反応は(57BL/6×DBA/2)F<sub>1</sub> マウスにDBA/2評細胞を5日間の関隔をおいて2回注射して恋起させた。1回の注射には5×10<sup>7</sup> 個の細胞が含まれていた。2回目の細胞注射後3日目から、薬を1日1回8週間経りした。腎疾患患の対定した。腎疾患患のため、最終細胞注射後8週目に蛋白尿を測定した。尿中血清を用いて一元免疫拡散法での抗腎によって、各群10匹のマウスを用いた。化合物の抗腎炎作用は尿中ブルブミンの抑制率で表わした。

(以下余白)

験化合物の最終投与後5日目にマウスの眼窩患から採血し、自動血液分析計で血小板数を数えた。 各群の血小板数は試験化合物非投与群の血小板数 に対する百分率として計算した。

### 結果:

化合物	投与量 (mg/kg)	血小板数	
実施例14	32	164	
実施例15	32	150	
実施例30	32	184	
安施例31	32	154	
実施例33	32	210	
実施例40	32	165	
実施例68	32	135	

抗腫瘍剤の投与による副作用に対する軽減作用 試験 4 MMC投与によって減少した体重の回復 効果

## 方法:

試験化合物を 6 - 7 週齢の熔性ddyマウスに 1 日 1 回 5 日間経口投与した。動物は 1 群10匹として用いた。 3.2mg/kgのMMCを、試験化合物の初回 投与後 0 、 2 、 4 日目にマウスに静脈内投与 した。マウスの体重を、試験化合物の初回投与の 0 日目と8日目に測定した。

上記のMMCのみを投与した試験化合物非投与群の体重を同様に、0日目と8日目に測定し、対照とした。

## 結果:

	試験化會物	体 1	È (g)
	の投与量 (mg/kg)	0日目	8日日
MMCと実施例 30の化合物投 与	100	32. 7	31.1
MMCと実施例 31の化合物投 与	100	32.6	31.1
MMCと 実施例 68の化合物投 与	100	32. 6	30. 2
MMC投与(試験化合物の投与なし)	_	32.6	28.6

(10匹の平均)

Mass: H<sup>+2</sup> 208. H<sup>+1</sup> 207. M 206. m/e 164. 147. 135

## 製造例 2

2-アミノー4-メチルチアゾール塩酸塩(1.5g)とN-クロロスクシンイミド(1.6g)の酢酸(15m2)中混合物を攪拌下40℃で5.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぎ、溶液を炭酸水素ナトリウムでpH8.5に調整する。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、2-アミノー5-クロロー4-メチルチアゾール(1.4g、収率:94.6%、油状物)を得る。

NHR (DMSO-dg. 200MHZ.ppm) : 2.09 (3H.s).

7.00 (2H.br s)

Hass : M+2 150. M+1 149. H 148. m/e 133.

113. 99

# 製造例 3

2 - アミノー 4 - メチルチアゾール塩酸塩(3.0g)の酢酸(20mg)溶液に、N - ブロモスクシン

以下に、本発明を製造例および実施例によりさらに詳細に説明する。

## 製造例1

2-アセチルアミノー4-ヒドロキシメチルチアソール(7.0g)とN-クロロスクレンイミド(6.5g)の酢酸(70g)中混合物を撹拌下40℃で3.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。混合物を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合物(1:1)で抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を球圧留去し、残液をイソプロピルエーテルで粉末化する。折出物を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、波圧下に乾燥して、2-アセチルアミノー5-クロロー4-ヒドロキシメチルチアゾール(7.3g、収率:78.5%)を得る。

融点: 145-146°C

IR (xgs-4): 3150, 1690, 1550, 1285 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm): 2.17 (3H.s), 4.17

(2H.d.J=5Hz), 5.17 (1H.t.J=5Hz)

ィミド(4.0g)を提拌下室温で一度に加える。 混合物を室温で1.5時間撹拌し、反応混合物をイ ソプロピルエーテルに氷冷下に注ぐ。折出物を濾 取し、エチルエーテルで洗浄後、波圧下に乾燥し て、2-アミノー5-プロモー4-メチルチア ソール塩酸塩(4.1g、収率:89.1%)を得る。

融点: 175-178℃(分解)

IR (x5=-x): 3200. 2500-2700. 1635 cm<sup>-1</sup>
NHR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHz.ppm): 2.14 (3H.s).

8.90 (3H.br s)

Hass: H<sup>+3</sup> 196. H<sup>+2</sup> 195. H<sup>+1</sup> 194. H 193. . m/e 192. 191. 149. 123. 113

# 実施例1

1-アセチル-2-(4-ニトロフェニル)エタン(9.6g)と過臭化臭化ピリジニウム(18g)の酢酸溶液と35%臭化水素の酢酸溶液(21㎡)を室温で5時間攪拌する。反応混合物をイソプロピルエーテルで洗浄する。残造にチオ尿素(6g)、酢酸ナトリウム(8g)およびエタノール(150㎡)を加える。混合物を攪拌下50℃で2時

間加熱する。反応混合物を設圧機縮し、残凌に水を加え、次いで混合物をpH 8 に調整する。溶液を酢酸エチルで抽出し、10%塩酸で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を凝圧留去し、残渣をシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む國分を合わせ、滅圧機縮して、2-アミノー4-メチルー5-(4-ニトロペンジル)チアソール(2.0g、収率:16.2%)を得る。

IR (x9.-4): 3200. 3250. 3350. 1630. 1605. 1515. 1350 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHZ.ppm) : 2,20 (3H.s), 4.10 (2H.s), 7.50 (2H.d.J=9Hz), 8.16 (2H.d.J=9Hz), 8.85 (2H.s)

Hass: H<sup>+1</sup> 250. H 249. m/e 234. 204. 190.

え、これを常圧で2時間水素添加する。反応混合物を濾過し、濾液を減圧機縮する。残績をエーテルで粉末化し、折出物を濾取し、エーテルで洗浄後、減圧下で乾燥して、2ーアミノー5ー(4ーアミノベンゾイル)-4ーチアゾールカルポン酸(2.10g、収率:90.0%)を得る。

融点: 290-295°C(分解)

IR (x20-4): 3470. 3370. 2700-2500. 1690-1660. 1600 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 5.73 (2H.br s). 6.80 (2H.d.J=10Hz), 6.80 (2H.br s). 7.70 (2H,d.J=10Hz)

Hass: m/e 220. 205. 151. 137. 120

### 実施例 4

クロロメチルー(4ーニトロフェニル)ジケトン(2g)、チオ尿素(1.5g)および酢酸ナトリウム(1.6g)のエタノール(20g)中混合物を、捜拌下50℃で4時間加熱する。混合物を滅圧濃縮し、残造を水で粉末化する。折出物を違取し、水洗後、滅圧下に乾燥して、固形物を得る。

# 实施例 2

過マンガン酸カリウム(4g)を水(400ml) に溶解し、これに2-アミノー4-メテル-5-(4-ニトロペンジル)ナアゾール(2.3g)を 撹拌下80-90℃で滴下する。混合物を撹拌下2時 間透流する。反応混合物を濾過し、濾液を氷冷下 希塩酸でpH2.0に調整する。折出物を濾取し、水 洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(4 -ニトロペンソイル)-4-チアゾールカルボン 酸(1.50g、収率:75.0%)を得る。

IR (x20-x): 3500. 2650. 2550. 1710. 1690. 1605. 1525. 1350 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 7.70 (2H.s), 8.25 (2H.d.J=10Hz), 8.43 (2H.d.J=10Hz)

Mass : M 293, m/e 192, 167

#### 実施例3

2-アミノ-5-(4-ニトロペンソイル)-4-ナアソールカルポン酸(2.6g)と10%パラ ジウム炭(1g、50%湿潤)をメタノール(50 虹)とテトラヒドロフラン(50虹)の混合物に加

これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、競圧濃縮して、2-アミノー4-(4-トロペンゾイル)チアゾール(0.71g、収率:32.4%)を得る。

融点: 194-198℃(分解)

IR (xys-x): 3300-3450, 1660, 1600, 1520, 1350 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHZ, ppm): 7.30 (2H.s), 7.60 (1H.s), 8.15 (2H.d.J=9Hz), 8.30 (2H.d.J=9Hz)

Hess: H<sup>+1</sup> 250. H 249. m/e 219. 205. 150.

## 実施例5

2-アミノー4-(4-ニトロペンソイル)チ アソール(0.7g)と10%パラジウム炭(1g、 50%温潤)を、テトラヒドロフラン(50㎡)、メ タノール(50㎡)および酢酸(5㎡)の混合物に 加え、これを常圧で7時間水素振加する。反応混合物を濾過し、速液を減圧濃縮する。残液を水に溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.0に調整する。折出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2ーアミノー4ー(4ーアミノベンゾイル)チアゾール(0.54g、収率:87.7%)を得る。

融点: 180-184°C(分解)

IR (x5=-A) : 3150. 3350. 3450. 1620.

1595 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHZ.ppm) : 6.00 (2H.s), 6.55 (2H.d.J=9Hz), 7.10 (2H.s), 7.25 (1H.s), 7.93 (2H.d.J=9Hz)

Hess: H<sup>+1</sup> 220, H 219, m/e 205, 160, 120 実施例 <u>6</u>

2-アミノー4-(4-アミノベンゾイル) チ アゾール(6g)と塩酸メトキサミン(13g)の メタノール(800型)中混合物を、室温で16時間 撹拌する。反応混合物を滅圧濃縮し、残造に水を 加える。溶液を氷冷下10%炭酸水素ナトリウム水

析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、 2 - アミノー 5 - (4 - アミノフェニルスルホニル) チアゾール (3.10g、収率: 86.6%)を得る。

融点: 218-219℃

IR (x9.-.): 3400, 3300, 1620, 1595, 1535, 1380 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.90MHZ.ppm): 6.07 (2H.s), 6.57 (2H.d.J=9Hz), 7.43 (2H.d.J=9Hz), 7.40 (1H.s), 7.77 (2H.s)

Mass: M+1 256, H 255, m/e 191, 140

## 実施例8

2 - アセチルアミノー4 - クロロメチルチ アソール(1.9g)、4 - ニトロチオフェノール(1.6g)および炭酸カリウム(2.0g)の N・N - ジメチルホルムアミド(50mg)中混合物を、撹拌下100℃で3時間加熱する。反応混合物を減圧 濃縮し、残造を水で粉末化する。析出物を濾取 し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アセチルアミノー4 - (4 - ニトロフェニルチオメチル)テアソール(2.95g、収率:95.5%)を得る。 溶液でpH8.5に調整する。析出物を速取し、水洗 後、エタノールから再結晶して、2-アミノー 4-[(4-アミノフェニル)メトキシイミノメ ナル]ナアゾール(4.9g、収率:72.1%)を得

融点: 181-183°C

IR (xys-A): 3350. 3100. 1605. 1510.

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 3.73 (3H.s).

5.29 (2H.s). 6.46 (2H.d.J=9Hz). 6.95

(1H.s), 7.00 (2H.d.J=9Hz)

Hass : H+1 249. H 248. m/e 217, 203

## 実施例7

2-アミノー5-(4-ニトロフェニルスルホニル)チアゾール(4.0g)と塩化アンモニウムをエタノール(80ml)、テトラヒドロフラン(40ml)および水(30ml)の混合物に加え、これに鉄粉(4g)を攪拌下80°Cで摘下する。混合物を攪拌下1.5時間湿流する。反応混合物を吸引濾過し、波液を減圧濃縮する。残渣を水で粉末化し、

融点: 165-166°C

IR (xyo-x): 3150, 1855, 1595, 1545, 1500. 1335, 1290 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,60MHZ.ppm): 2.17 (3H.s). 4.67 (2H.s). 7.15 (1H.s). 7.60 (2H.d.J=8Hz). 8.17 (2H,d.J=8Hz)

Hass: H<sup>+1</sup> 310. H 309. m/e 267. 246. 155. . 124. 113

## 実施例 9

2 - アセチルアミノー4 - (4 - ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(11g)と塩化アンモニウム(2g)をテトラヒドロフラン(200 mg)、エタノール(200 mg)および水(100 mg)の混合物に加え、これに鉄粉(17g)を攪拌下80℃で満下する。混合物を攪拌下3時間還流する。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮後、残造を水で粉末化する。折出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アセチルアミノー4 - (4 - アミノフェニルチオメチル)チアゾール(9.3g、収率:93.6%)を得る。

IR (xy,-4): 3400, 3250, 3150, 1690, 1545.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHZ, ppm) : 2.10 (3H.s), 3.90 (2H.s), 5.20 (2H.s), 6.50 (2H.d.J=8Hz), 6.70 (1H.s), 7.05 (2H.d.J=8Hz), 12.10 (1H.s)

Mass: M<sup>+1</sup> 280. M 279. m/e 236. 220. 216.

#### 実施例10

2 - アセチルアミノー4 - (4 - アミノフェニルチオメチル)チアゾール(9.0g)の酢酸エチル(300ml)溶液に3 - クロロ過安息香酸(17g)を搅拌下5°Cで満下する。混合物を室温で16時間搅拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を波圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む固分を合わせ、滅圧濃縮し

IR (x9.-4): 3450. 3350. 1630. 1595. 1530. 1380 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 HHZ, ppm) : 4.20 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.57 (2H, d, J=8Hz), 6.85 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8Hz)

Hess: M 269, m/e 205, 162, 140, 113

## 実施例12

4-ニトロチオフェノール(9.3g)、2-アミノー4-クロロメテルチアゾール塩酸塩(11g)および炭酸カリウム(20g)のN・N・ジメテルホルムアミド(200吨)中混合物を、撹拌下85-90°Cで5時間加熱する。反応混合物を滅圧液縮し、残渣を水で粉末化する。折出物を濾取し、水洗後、滅圧下に乾燥して、2-アミノー4-(4-ニトロフェニルチオメテル)テアゾール(15.80g、収率:98.6%)を得る。

IR (xy=-&): 3400. 3100. 1630. 1530.

1340 cm-1

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 4.23 (2H.s). 6.60 (1H.s), 7.03 (2H.s), 7.63 (2H.d.J=9Hz). て、2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルスルホニルメチル)チアゾール(4.85g、収率:48.3%)を得る。

融点: 135-137℃

IR (x5.-4): 3450. 3350. 3200. 1680. 1635. 1595. 1550. 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ.ppm): 2.17 (3H.s). 4.50 (2H.s), 6.17 (2H.s). 6.63 (2H.d.J=8Hz). 6.90 (1H.s). 7.35 (2H.d.J=8Hz)

#### 实施例11

2 ーアセチルアミノー 4 ー ( 4 ー アミノフェニルスルホニルメチル ) チアゾール ( 4.8 g ) を酢酸 ( 35 m ) と 6 N 塩酸 ( 10 m ) の混合物に溶解し、この溶液を撹拌下 2.5時間透液する。反応混合物を水水中に注ぎ、溶液を撹拌下 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液で pH8.0 に調整する。折出物を建取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 ー アミノー 4 ー ( 4 ー アミノフェニルスルホニルメチル)チアゾール ( 2.50 g、収率:60.2% ) を得る。 融点: 203-206℃ ( 分解 )

8.20 (2H.d.J=9Hz)

Hass : H+1 268. H 267. m/e 237. 177. 113

# 実施例13

2-アミノー4ー(4-ニトロフェニルチオメナル)チアゾール(15g)と塩化アンモニウム(2g)をテトラヒドロフラン(100ml)、エタノール(150ml)および水の混合物に加え、これに鉄粉(15g)を提拌下80℃で満下する。混合物を攪拌下2時間還流する。反応混合物を吸引速力し、途液を域圧緩縮する。残造をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、億和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。熔媒を被圧留去し、残造をクロロホルムで粉末化する。折出物を濾取し、エーテルで洗浄後、破圧下に乾燥して、2-アミノー4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(10.50g、収率:73.0%)を得る。

融点: 130-132°C

IR (x9.-x): 3425, 3350, 1630, 1605, 1595, 1535, 1495, 1440, 1380, 1340.

 $1280 cm^{-1}$ 

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHZ, ppm) : 3.70 (2H.s), 5.15 (2H.s), 6.10 (1H.s), 6.45 (2H.d.J=9Hz), 6.83 (2H.s), 7.00 (2H.d.J=9Hz)

Hass : H<sup>+1</sup> 238. H 237. m/e 204. 124. 113

### **実施例14**

. . . . . .

2 - アミノー 4 - (4 - アミノフェニルチオメナル)ナアゾール(5.1g)をジクロロメタン(200ml)とN.N - ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物に溶解し、これに3 - クロロ過安息香酸(4.9g)のジクロロメタン(100ml)溶液を攪拌下5℃で滴下する。混合物を5℃で1.5時間撹拌する。折出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、滅圧下に乾燥して固形物を得る。これをエタノールから再結晶して、2 - アミノー 4 - (4 - アミノフェニルスルフィニルメチル)チアゾール(4.70g、収率:86.3%)を得る。

IR (x2=-4): 3350-3100, 1620, 1600, 1500, 1380, 1300 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.60MHZ, ppm) : 3.87 (2H.s). 6.27

Mass : H 269, m/e 220, 205

#### **実施例16**

2 - アセチルアミノー5 - クロロチアゾール(5 g)、4 - ニトロチオフェノール(4.83 g) および炭酸カリウム(7.8 g)の N・N - ジメチルホルムアミド(100 mg)中混合物を、提押下120℃で3時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぐ。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70 - 230メッシュ:メルク:200 g)カラムクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(3:1)で溶出する。目的化合物を含む固分を合わせ、減圧濃縮して、2 - アセチルアミノー5 - (4 - ニトロフェニルチオ)チアゾール(3.74 g、収率:50.2%)を得る。

融点: 250-255℃(分解)

IR (xy=-x): 3150, 1695, 1595, 1550, 1505. 1340, 1300, 1230 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ.ppm) : 2.23 (3H.m), 7.40 (2H.d.J=8Hz), 7.90 (1H.m), 8.23 (2H.d.

(2H.s). 6.67 (2H.d.J=9Hz). 7.00 (2H.s). 7.30 (2H.d.J=9Hz). 7.67 (1H.s)

Hass: H<sup>+1</sup> 254. H 253. m/e 237. 205. 156.

#### **安旅例15**

2 - アミノー4 - (4-アミノフェニルスルフィニルメチル)チアゾール(2.8g)のN.Nージメチルホルムアミド(30mm)溶液に3-クロロ過安息香酸(2.6g)を攪拌下5°Cで潤下する。混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を氷水に注ぐ。析出物を濾取し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄後、減圧下に乾燥して、2-アミノー4-(4-アミノフェニルスルホニルメチル)チアゾール(2.85g、収率:95.6%)を得る。

融点: 204-208℃(分解)

IR (xy=-A): 3375. 3275. 3150. 1615. 1595. 1295. 1140  $cm^{-1}$ 

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>,60MHZ.ppm): 4.30 (2H.s), 6.10 (2H.s), 6.30 (1H.s), 6.67 (2H.d.J=8Hz), 6.95 (2H.s), 7.43 (2H.d.J=8Hz)

J=8Hz), 12.43 (1H.br s)

Hass: H<sup>+1</sup> 296. H 295. m/e 265. 253. 223.

### 実施例17

2-アセチルアミノ-5-(4-ニトロフェニルチオ)チアゾール(2.8g)と塩化アンモニウム(0.3g)をエタノール(60ml)、水(30ml) およびテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に加え、これに鉄粉(3g)を攪拌下80℃で滴下する。混合物を攪拌下2.5時間遺流する。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を水で粉末化して折出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(2.0g、収率:79.5%)を得る。

融点: 255-257℃(分解)

IR (x9.-A): 3450. 3375. 1680. 1620. 1595. 1380. 1300  $cm^{-1}$ 

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm) : 2.17 (3H.s). 5.40 (2H.s), 6.60 (2H.d.J=9Hz), 7.20 (2H.d.

J=9Hz). 7.58 (1H.s), 12.15 (1H.s)
Hass: H<sup>+1</sup> 266. H 265. m/e 223. 191. 181 **東施** 例18

2 - アセチルアミノー5 - (4 - アミノフェニルチオ) チアゾール(2.5g) を酢酸(20mg) と6 N塩酸(5mg)の混合物に溶解し、これを攪拌下4時間湿流する。反応混合物を氷水に注ぎ、溶液を氷冷攪拌下1 N水酸化ナトリウム水溶液で出10に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アミノー5 - (4 - アミノフェニルチオ・)チアゾール(1.70g、収率:81.5%)を得る。

IR (x5.-4): 3400, 3300, 3150, 1630, 1600. 1515, 1380 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.60HHZ.ppm) : 5.27 (2H.s). 6.60 (2H.d.J=9Hz). 7.10 (2H.d.J=9Hz). 7.17 (1H.s). 7.27 (2H.s)

Hess:  ${\tt H}^{+1}$  224. H 223. m/e 191. 164. 136. 125

### 実施例20

2-アセチルアミノー5-(4-アミノフェニルチオ)チアゾール(6.8g)をジクロロメタン(300ml)とN・N・ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸(5.9g)のジクロロメタン(100ml)溶液を攪拌下5°Cで液下する。混合物を5°Cで2時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を10%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。溶液をテトラヒ・ドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶蝶を減圧留去して、2-アセチルアミノー5-(4-アミノフェニルスルフィニル)チアゾール(5.0g、収率:71.1%)を得る。

融点: 194-196℃(分解)

IR (xy=-x): 3350. 3175. 1710. 1630. 1595. 1550. 1380. 1300. 1230 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm) : 2.17 (3H.s), 5.80 (2H.br s), 6.70 (2H.d.J=9Hz), 7.37 (2H.d.J=9Hz), 7.9 (1H.s)

#### 実施例19

2-アミノー5-(4-アミノフェニルテオ) ナアゾール(4.0g)をクロロホルム(140mm)と N.N-ジメナルホルムアミド(20mm)の混合物 に溶解し、これに3-クロロ過安息呑酸(4.65 g)のクロロホルム(50mm)溶液を撹拌下5℃で 滴下する。混合物を5℃で4時間攪拌する。折出 物を速取し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄する。固形物を減圧下に乾燥して、 2-アミノー5-(4-アミノフェニルスルフィ ニル)ナアゾール(3.75g、収率:87.5%)を得る。

融点: 173-175℃

IR (xys-4): 3500, 3350, 3225, 1640, 1595, 1525, 1380, 1320, 1225 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.90MHZ,ppm): 5.67 (2H.s). 6.97 (2H.d,J=9Hz). 7.23 (2H.d,J=9Hz). 7.50 (1H.s). 7.62 (2H.s)

Hass: H<sup>+1</sup> 240, H 239, m/e 223, 191, 147,

Hass:  $\text{H}^{+1}$  282. H 281. m/e 265. 234. 222.

# 実施例21

2 - アセチルアミノー5 - (4-アミノフェニルスルフィニル)チアゾール(5.0g)を6 N塩酸(10配)と酢酸(35配)の混合物に加え、これを攪拌下3.5時間透流する。反応混合物を水で希釈し、水冷下炭酸ナトリウム水溶液でpH8に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノニ5-(4-アミノフェニルスルフィニル)チアゾール(4.5g、収率:100%)を得る。

融点: 205-208°C(分解)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ.ppm) : 5.27 (2H.s), 6.55 (2H.d.J=8Hz), 6.67 (2H.d.J=8Hz), 7.17 (1H.s), 7.42 (2H.s)

Hass: m/e 223, 191, 124, 99

# 実施例22

2 - アセチルアミノー 5 - クロロチアゾール (5.3g)、4 - メルカプトピリジン(3.4g)お よび炭酸カリウムのN・N・ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、提拌下120°Cで2.5時間加熱する。反応混合物を液圧濃縮し、残造を水で粉末化する。折出物を濾取し、水洗後、液圧下に乾燥して、2ーアセチルアミノー5ー(4ービリジルチオ)チアゾール(6.3g、収率:83.7%)を

IR (x50-x): 3150, 1680, 1580, 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,90MHZ,ppm): 2.23 (3H,s), 7.10

(2H,d,J=6Hz), 7.80 (1H,s), 8.40 (2H,d,J=6Hz), 11.90 (1H,br s)

(以下余白)

ソール(4.0g)をクロロホルム(300配)とN・N・ジメテルホルムアミド(10配)の混合物に加え、これに3-クロロ過安息香酸(4.5g)のクロホルム(100配)溶液を、攪拌下5°Cで滴下では26時間攪拌する。反応混合物を氷冷下5°Cで26時間攪拌する。反応混合物を散酸水素ナトリウム水溶液およびをで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒をでリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメクノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む面分を合わせ、被圧濃縮して、2-アミノー5-(4-ビリジルスルフィニル)ナアゾール(2.5g、収率:58.1%)を得る。

融点: 193-195°C

IR (xy=-x): 3350. 3250. 1610. 1575. 1525. 1280. 1220 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,60MHZ.ppm): 7.62 (2H.d. J=6Hz), 7.87 (1H.s), 7.97 (2H.s), 8.80 (2H.d.J=6Hz)

### 实施例23

2-アセチルアミノー5-(4-ビリジルチオ)チアゾール(4.7g)、酢酸(35ml) および6 N塩酸(10ml)の混合物を、規拌下2時間透液する。反応混合物を減圧濃縮し、残造を水に溶解する。溶液を水冷下に炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノー5-(4-ビリジルチオ)チアゾール(2.7g、収率:69.5%)を得る。

融点: 180-185℃(分解)

IR (x5.-x) : 3270. 3150. 1630. 1580.

1380 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d6.90MHZ.ppm) : 7.13 (2H.d.

J=6Hz), 7.30 (1H,s), 7.60 (2H,s), 8.40

Mass :  $H^{+1}$  210. M 209. m/e 188. 150. 131.

## **実施例24**

2-アミノー5-(4-ピリジルチオ)テア

Hass : H 225. m/e 209. 177. 147. 131

## 突施例25

2 - アセチルアミノー5 - (4 - ニトロフェニルチオ)チアゾール(4.0g)を酢酸(30m)と6 N塩酸(9 m)の混合物に加え、これを提拌下3時間透液する。反応混合物を滅圧濃縮し、残造を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アミノー5 - (4 - ニトロフェニルチオ)チアゾール(2.6g、収率:76.5%)を得る。

融点: 162-164℃

IR  $(xy_{x-A})$ : 3420. 3270. 1680. 1595. 1580. 1530. 1335. 1215 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm) : 7.30 (2H, d.

J=8Hz), 7.40 (1H.s), 7.50 (2H.s), 8.20 (2H.d. J=8Hz)

Mass: M\*1 254. M 253. m/e 223. 191. 164. 149. 121. 99

#### **実施例26**

2-アミノー5-(4-ニトロフェニルチオ) ナアゾール(2.6g)とピリジン(1g)のN.N ージメチルホルムアミド(30㎡)中混合物に、プロピオニルクロリド(1.1g)を氷冷攪拌下5℃ で滴下する。混合物を5℃で3.5時間攪拌する。 反応混合物を氷水に注ぎ、混合物を炭酸水素ナト リウム水溶液でpH8に調整する。折出物を違取 し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-プロピオニ ルアミノー5-(4-ニトロフェニルチオ)チア ゾール(2.5g、収率:78.7%)を得る。

融点: 227-229℃(分解)

IR (x50-4): 3150. 1710. 1595. 1580. 1555. 1505. 1340. 1180 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-dg.60MHZ.ppm) : 1.20 (3H.t.

J=8Hz). 2.6 (2H.q.J=8Hz). 7.45 (2H.d. J=8Hz). 7.92 (1H.s). 8.23 (2H.d.J=8Hz) Hass:  $H^{+1}$  310. H 309. H 280. 252. 222

実施例27

2-プロピオニルアミノー5-(4-ニトロ

よび炭酸カリウム(6.2g)のN・N - ジメチルホルムアミド(50m2)中混合物を、攪拌下130°Cで3.5時間加熱する。反応混合物を減圧機縮し、残渣を水で粉末化する。折出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(2-ビリジルチオ)チアゾール(5.70g、収率:76.0%)を得る。

融点: 185-188°C(分解)

IR (250-4): 3150, 1695, 1575, 1300, 1280, 1230 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,60MHZ.ppm) : 2.20 (3H.s), 7.00 -7.40 (2H.m), 7.70-7.90 (2H.m), 8.50 (1H.m), 12.40 (1H.s)

Mass :  $\mathrm{H}^{+1}$  252. H 251.  $\mathrm{m/e}$  209. 176. 167

## 実施例29

2-アセチルアミノー5-(2-ビリジルチオ)チアゾール(5.0g)を酢酸(50ml)と6 N 塩酸(10ml)の混合物に加え、これを攪拌下2時間透流する。反応混合物を滅圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で フェニルチオ)ナアゾール(3g)と塩化アンモニウム(1g)をエタノール(100g)、水(30g)およびテトラヒドロフラン(70g)の混合物に加え、これに鉄粉を攪拌下80℃で摘下する。混合物を攪拌下2時間浸液する。反応混合物を吸引速過し、波液を滅圧潰縮する。残渣を水で粉末化して折出物を速取し、水洗して固形物を得る。これをエタノールから再結晶して、2ープロピオニルアミノー5ー(4ーアミノフェニルチオ)チアゾール(2.6g、収率:96.3%)を得る。

融点: 185-187°C

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.60HHZ.ppm) : 1.30 (3H.t. J=7Hz), 2.50 (2H.q.J=7Hz), 5.50 (2H. br s), 6.60 (2H.d.J=8Hz), 7.23 (2H.d. J=8Hz), 7.60 (1H.s)

Hess: H<sup>+1</sup> 280. H 279, m/e 264. 250. 222.

#### 実施例28

2 - アセチルアミノ-5 - クロロチアゾール (5.3g)、2 - メルカプトピリジン(3.5g)お

pH8.5に調整し、次いで混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し、硫酸マグネンウムで乾燥する。溶媒を滅圧留去し、残渣をエタノール中塩酸溶液で粉末化する。折出物を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、滅圧下で乾燥して、2ープミノー5ー(2ーピリジルチオ)チアゾール二塩酸塩(4.60g、収率:85.8%)を得る。

融点: 220-225℃(分解)

IR (xys-x): 2550-2300, 1620, 1595 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ.ppm): 7.20-7.60 (2H.m),

7.70-8.00 (4H.m), 8.55 (1H.m), 10.50

(3H.br s)

Mass: m/e 209. 187. 167. 123

## **実施例30**

2-アミノー5-(2-ビリジルチオ)チアソール二塩酸塩(4.0g)のクロロホルム(100ml)溶液に、3-クロロ過安息香酸(5.0g)のクロロホルム(100ml)溶液を、撹拌下5°Cで満下する。混合物を5°Cで1.5時間撹拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マ

グネシウムで乾燥する。存業を減圧留去して因形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール(10:1)の很合溶媒で溶出する。目的化合物を含む 画分を合わせ、 双圧濃縮して、 2-アミノー5-(2-ビリジルスルフィニル)・アゾール(3.4g、収率:78.9%)を得る。

融点: 200-202°C(分解)

IR (x9,-1): 3300. 3150. 1630. 1575. 1270.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.90HHZ.ppm): 7.40-7.60 (1H.m).
7.70 (1H.m). 7.73 (2H.m). 7.90-8.20
(2H.m). 8.60 (1H.m)

Hass : H 225, m/e 209, 147, 115

#### **実施例31**

2-アミノー5-(2-ピリジルチオ)チア ソール(5.7g)のクロロホルム(450ml)溶液 に、3-クロロ過安息香酸(15g)のクロロホル ム(100ml)溶液を、提拌下5℃で滴下する。混

徳取し、水洗後、滅圧下に乾燥して、2-アセトアミド-5-(2-ピリミジニルテオ)チアゾール(12.30g、収率:60.2%)を得る。

融点: 225℃(分解)

IR (25s-1): 3170. 1645. 1555. 1310 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ,ppm): 2.20 (3H.s). 7.33

(1H.t.J=4Hz). 7.70 (1H.s). 8.68 (2H.d.

J=4Hz). 12.33 (1H.br s)

Hass:  $\text{M}^{+2}$  254,  $\text{M}^{+1}$  253, M 252, m/e 210.

## 実施例33

実施例40と同様にして、2-アセトアミド-5-(2-ビリミジニルチオ)チアゾールから、2-アミソ-5-(2-ビリミジニルチオ)チアソール(2.02g、収率:22.0%)を得る。

融点: 175-177°C

IR (xgp-x): 3270. 3100. 1655. 1565. 1555.
1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 7.13-7.57 (4H.m). 8.40-8.77 (2H.m) 合物を盗温で16時間提拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を滅圧留去して、2ーアミノー5-(2-ビリジルスルホニル)テアゾール(2.2g、収率:33%)を得る。

融点: 178-182℃(分解)

IR (xys-x): 3375, 3300, 3150, 1645, 1610. 1525, 1320, 1220 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO- $d_6$ , 60MHZ.ppm) : 7.55-7.80 (2H.m). 8.00-8.30 (4H.m). 8.77 (1H.m)

Mass: H\*1 242. M 241. m/e 177. 156. 135

#### 突 施 例 32

2 - アセトアミド-5 - クロロチアゾール(14.3g)、2 - メルカプトピリミジン(10g) および無水炭酸カリウム(22.4g)のN・N - ジメチルホルムアミド(280型)中混合物を、150℃ で1時間攪拌する。反応混合物を氷冷攪拌下水に 住ぐ。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗袋、硫 酸マグネシウムで乾燥する。有機層を滅圧濃縮し て固形物を得る。これを水で粉末化して新出物を

Mass: M<sup>+2</sup> 212. M<sup>+1</sup> 211. M 210. m/e 168.

#### 実施例34

2-アセチルアミノ-5-クロロチアソール(5.3g)、1-メチル-2-メルカプトイミダソール(3.6g) および炭酸カリウム(6.2g)のN.N-ジメチルホルムアミド(50mg)中混合物を、攪拌下130°Cで5.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を減取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(1-メチルイミダゾール-2-イルチオ)チアソール(6.95g、収率:91.2%)を得る。

融点: 155-160°C(分解)

IR (x5s-x): 3400. 1690. 1565. 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>. 90MHZ.ppm): 2.10 (3H.s). 3.70

(3H.s). 6.90 (1H.s). 7.26 (1H.s). 7.60

(1H.s)

Mess: M\*1 255. H 254. m/e 212. 179. 170.

114

#### 实施例35

2 - アセチルアミノー5 - (1-メチルイミダソールー2-イルチオ)チアゾール(7.0g)を
酢酸(100mg)と6 N塩酸(20mg)の混合物に溶
解し、これを撹拌下3.5時間透流する。反応混合物を設圧濃縮し、残造を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整する。析出物を速取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノー5-(1-メチルイミダゾールー2-イルチオ)チアゾール(4.9g、収率:83.9%)を得る。

购点: 180-190°C(分解)

IR (x5\*-\*) : 3300. 3150. 1620. 1530. 1280. 1220 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 3.77 (3H.s). 7.03 (1H.s). 7.25 (1H.s). 7.37 (1H.s)

Hess: H<sup>+1</sup> 213, H 212, m/e 179, 170, 126,

## **実施例36**

2 - アセトアミドー 5 - ( 4 - アミノフェニル ナオ)ナアゾール(3.2g)のピリジン(64m) 溶液に、メタンスルホニルクロリド(1.52g)を 撹拌下5℃で加える。反応混合物を5℃で3時間 撹拌し、波圧濃縮して固形物を得る。これをシリ カゲル(シリカゲル、70-230メッシュ:メルク : 200g)カラムクロマトグラフィーに付し、ク ロロホルムとメタノールの混合溶媒(50:1)、 次いでクロロホルムとメタノールの混合溶媒(50:1)、 次いでクロロホルムとメタノールの混合溶媒(50:1)、 は、波圧乾固して、2-アセトアミド-5-(4 ーメタンスルホニルアミノフェニルチオ)ナア ゾール(4.0g、収率:96.6%)を得る。

融点: 236-239℃

IR (xys-x): 3250. 3150. 1695. 1565. 1495. 1330 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ.ppm) : 2.16 (3H.s). 3.30 (3H.s), 7.20-7.30 (5H.m), 7.73 (1H.s). 8.10 (1H.s)

Mass : M 343. m/e 342. 301. 264. 222

### **実施例37**

実施例40と同様にして、2-アセトアミド-5 - (4-メタンスルホニルアミノフェニルチオ) ナアゾールから、2-アミノ-5-(4-メタ ンスルホニルアミノフェニルチオ)チアゾール (2.28g、収率:64.9%)を得る。

跑点: 185-187℃

IR (x5=-x): 3430, 3260, 1610, 1510,

1320 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,60MHZ.ppm): 3.00 (3H.s).
7.20-7.37 (5H.m). 7.47 (2H.br s). 9.76
(1H.br s)

Mass : M\*1 302. H 301. m/e 222. 190

### **实施例38**

2 - アミノー5 - (4 - ビリジルチオ)チアソール(2.5g)とビリジン(3 g)のN.N-ジメチルホルムアミド(25m2)中混合物に、4 - フルオロベンソイルクロリド(2.7g)を氷冷撹拌下5°Cで滴下する。混合物を氷冷下5°Cで4時間撹拌する。反応混合物を設圧濃縮し、残渣を水で

粉末化する。 析出物を濾取し、水洗後、 滅圧下で乾燥して、 2 - ( 4 - フルオロペンソイルア ミノ) - 5 - ( 4 - ピリジルチオ) チアゾール(2.5 g、収率: 63.1%)を得る。

融点: 220-225℃(分解)

IR (x23-4): 3150, 1670, 1605, 1587, 1550. 1295, 1230 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,60MHZ.ppm): 7.10-7.67 (4H.m). 7.95 (1H.s), 8.10-8.60 (4H.m), 12.85

Mass : M\*1 332. M 331. m/e 209. 123. 95

### **实施例39**

2.4ージフルオロチオフェノールのカリウム塩(20g)、2ーアセトアミドー5ークロロチアソール(21g)および無水炭酸カリウム(29.8g)のN.Nージメチルホルムアミド(400mg)中混合物を、130°Cで7時間撹拌する。反応混合物を対圧機縮する。残渣を水で粉末化して折出物を速取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル、70-230メッシュ

:メルク:750g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合存譲(50:1)で溶出する。目的化合物を含む酵分を合わせ、波圧乾固して、2ーアセトアミドー5ー(2.4ージフルオロフェニルチオ)チアソール(11.91g、収率:38.5%)を得る。

融点: 156-170℃(分解)

IR (x9.-1): 3160. 3060. 1695. 1585. 1560.

1295 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-dg. 60MHZ. ppm) : 2.20 (3H.s).

6.90-7.90 (4H.m). 12.27 (1H.br s)

Mass : M 286. m/e 270. 243

#### 実施例40

2-アセトアミドー5-(2.4-ジフルオロフェニルチオ)チアゾール(14.8g)をエタノール(150mg)と護塩酸(15mg)の混合物に加え、これを撹拌下1.5時間混流する。反応混合物を滅圧緩縮し、残渣を水に溶解する。溶液を水冷撹拌下水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネ

IR (x9=-x): 3300. 3100. 1635. 1605.

1600 cm<sup>-1</sup>

NER (DHSO-d<sub>6</sub>, 90HHZ.ppm) : 7.23-8.00 (6H.m)

Mass : H 260. m/e 244. 212

## **実施例42**

4 - クロロメチル - 2 - ホルミルアミノチアソール(1.86g)、4 - メルカプトピリジン(1.23g) および炭酸カリウム(1.8g)のN・N - ジメチルホルムアミド(20g)中混合物を、提拌下100℃で2時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。折出物を遮取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - ホルミルアミノ- 4 - (4 - ピリジルチオメチル)チアゾール(1.7g、収率:68.0%)を得る。

**独点: 182-184°C** 

IR (xys-A): 1675. 1650. 1585. 1560.

1270 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.50MHZ.ppm): 4.30 (2H.s). 7.15 (1H.s). 7.33 (2H.d.J=6Hz). 8.33 (2H.d. J=5Hz). 8.45 (1H.s) シウムで乾燥する。有機層を凝圧濃縮して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル、230-400メッシュ、半井:300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(100:1)で溶出する。目的化合物を含む 随分を合わせ、滅圧乾固して、2ーアミノー5ー(2.4ージフルオロフェニルテオ)チアゾール(6.26g、収率:49.6%)を得る。

**融点: 116-117°C** 

IR (x5.-x) : 3410. 3090. 1625. 1600.

1515 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-dg.60MHZ.ppm) : 7.07-7.76 (6H.m)

Mass : M+2 246. M 244. m/e 157

## **实施例41**

実施例30と同様にして、2-アミノー5-(2・4-ジフルオロフェニルチオ)チアゾールから、2-アミノー5-(2・4-ジフルオロフェニルスルフィニル)チアゾール(2.37g、収率:65.4%)を得る。

融点: 171-172°C

Hass: H<sup>+1</sup> 252. H 251. m/e 223. 155. 141.

#### 夹施例43

2 - ホルミルアミノー4 - (4 - ピリジルチオメテル)ナアゾール(1.6g)とN - クロロスクシンイミド(1.5g)の酢酸(25型)中混合物を、攪拌下40 - 50℃で5時間加熱し、次いで室湿で16時間静電する。反応混合物を滅圧渡縮し、残造を炭酸水素ナトリウム水溶液で粉末化する。折出物を確取し、水洗後、減圧下に乾燥して、5 - クロロー2 - ホルミルアミノー4 - (4 - ピリジルチオメテル)ナアゾール(0.85g、収率:46.8%)を得る。

融点: 200-203℃(分解)

IR (xys-A) : 1680. 1665. 1587. 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 4.37 (2H.s). 7.40

(2H.d.J=6Hz). 7.47 (2H.d.J=6Hz). 8.53

. (1H.s). 12.50 (1H.s)

Mass : H+3 288. H+2 287. H+1 286. H 285.

m/e 256. 250. 175. 147

#### 实施例44

5 - クロロー 2 - ホルミルアミノー 4 - (4 - ピリジルチオメチル)チアゾール(4.9g)をエタノール(25mg)、テトラヒドロフラン(20mg)および濃塩酸(7 mg)の混合物に溶解し、これを室温で 4 時間提拌する。反応混合物を滅圧濃縮し、残造を水に溶解する。溶液を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてpH 8 に調整する。析出物を減取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アミノー 5 - クロロー 4 - (4 - ピリジルチオメチル)チアゾール(0.26g、収率:56.6%)を得る。

IR (x5-4): 3350, 3250, 1685, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ,ppm): 4.13 (2H.s), 7.33

(2H.d.J=6Hz), 7.43 (2H.s), 8.50 (2H.d.

J=6Hz)

Mass :  $\text{M}^{+2}$  259.  $\text{M}^{+1}$  258. M 257. m/e 220.

## **突施例45**

4-クロロメチルー2-ホルミルアミノチア

合物に加え、これに鉄粉を攪拌下80°Cで滴下する。混合物を撹拌下2時間湿漉する。反応混合物を吸引濾過し、残造を水で粉末化する。折出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-ホルミルアミノー4-(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.6g、収率:81%)を得る。

融点: 180-182℃

IR (x½n-4): 3350, 3300, 1680, 1625, 1600, 1325, 1290 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>,60MHZ.ppm): 4.00 (2H.s), 5.23 (2H.s), 6.57 (2H.d.J=8Hz), 6.83 (1H.s), 7.10 (2H.d.J=8Hz), 8.50 (1H.s)

Mess:  $\text{M}^{+1}$  266. M 265. m/e 237. 205. 141.

124

# 实施例47

無水酢酸(1.84g)と半酸(0.9g)の混合物を、攪拌下50℃で0.5時間加熱する。溶液を室温まで冷却し、これに2ーホルミルアミノー4ー(4-アミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.6g)を加える。混合物を室温で6.5時間攪拌

ソール(1.76g)、4-ニトロチオフェノール(1.7g)および皮酸カリウム(1.8g)のN.N-ジメチルホルムアミド(20m2)中混合物を、機件下100°Cで加熱する。反応混合物を氷水に注ぎ、5°Cで1時間機件する。析出物を減取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-ホルミルアミノー4-(4-ニトロフェニルチオメチル)チアソール(2.3g、収率:78%)を得る。

融点: 158-160°C

IR (xys-1): 3500, 1680, 1595, 1550. 1330 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm) : 4.40 (2H.s), 7.13 (1H.s), 7.56 (2H.d, J=8Hz), 8.10 (2H.d, J=8Hz), 8.50 (1H.s)

Mass : M 295. m/e 265. 141. 113

#### 実施例46

2 - ホルミルアミノー4 - (4 - ニトロフェニルチオメチル)チアゾール(2.2g)と塩化アンモニウム(0.5g)をテトラヒドロフラン(30 112)、エタノール(50型)および水(10型)の混

融点: 195-197°C(分解)

IR (x50-1): 3150, 1680, 1660, 1595, 1525.

1310, 1290 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>,60MHz,ppm) : 4.30 (2H.s), 7.10
(1H,s), 7.47 (2H.d,J=8Hz), 7.73 (2H.d,
J=8Hz), 8.40 (1H.s), 8.60 (1H.s), 10.33
(1H.s), 12.20 (1H.s)

 $\mathtt{Hess} : \mathtt{H}^{+1}$  294,  $\mathtt{M}$  293,  $\mathtt{m/e}$  265, 153, 141.

### 実施例48

2 - ホルミルアミノー4 - (4 - ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(2.9g)の
酢酸(30g)溶液にドークロロスクシンイミドを
捷津下50℃で滴下する。混合物を提拌下50℃で加 熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉 末化する。混合物を酵性エチルとテトラヒドロフ ランの混合物(1:1)で抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶縦を双圧留去して固形的を得る。これをシリカゲル(シリカゲル 60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶縦(10:1)で溶出する。目的化合物を含む固分を合わせ、規圧機略して、5-クロロー2ーホルミルアミノー4-(4-ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(2.0g、収率:61.2%)を得る。

融点: 130-150℃(分解)

IR (x5s-4) : 3350. 3200. 1710. 1690-1640. 1590 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.90MHZ.ppm) : 4.80 (2H.s). 7.26 (2H.d.J=8Hz). 7.56 (2H.d.J=8Hz). 8.25 (1H.s). 8.50 (1H.s). 10.23 (1H.s). 12.57 (1H.s)

Mass : M 327. m/e 298, 292, 263, 234, 204 実施例49

5-クロロー2ーホルミルアミノー4ー(4-

d.J=8Hz), 7.25 (2H.br s)

Hass: M 271. m/e 267. 236. 221. 204. 124

dr mt.68 50

2 - アセチルアミノー5 - クロロー 4 - ヒドロ キシメテルテアゾール(18)、4-メルカプト ピリジン(0.6g)および炭酸カリウム(1g) の N . N - ジメチルホルムアミド ( 20ml ) 中視合 物を、攪拌下110℃で8時間加熱する。反応混合 物を氷水に注ぎ、吸引濾過する。濾液を酢酸エチ ルとテトラヒドロフランの混合物(1:1)で抽 出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を滅圧 留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリ カゲル60、70-230メッシュ;メルク:75g)カ ラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと メタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目 的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2 ーアセチルアミノー4ーヒドロキシメチルー5ー・ (4-ピリジルチオ)チアゾール(0.90g、収率 : 64.3%)を得る。

融点: 220-222°C(分解)

ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(3.5g)を渡塩酸(9 mg)、メタノール(30 mg) およびテトラヒドロフラン(30 mg)の混合物を設定機能し、強権を水に溶解する。溶液を水冷機拌する。溶液を水冷機拌下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調焼する。が、固形物を得る。これをシリカゲル(シリカテムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムをリカテムクロマトグラフィーに付し、クロホルムをリカテムクロマトグラフィーに付し、クロホルムをリカームの混合部(10:1)で溶験して、2ーアノールの混合部(10:1)で溶験して、2ーアノールの混合部(10:1)で溶験して、2ーアノールの混合部(10:1)で溶験して、2ーアノールの混合部(10:1)で溶験して、2ーアシールのにでは、2:10に表別して、2・10に表別して、2:10

融点: 158-163℃(分解)

IR (x5:-1): 3325. 3200. 3150. 1620. 1595. 1495. 1325. 1290 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm): 4.33 (2H.s). 5.50 (2H.br s). 8.60 (2H.d.J=8Hz). 7.10 (2H.

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>.90MHZ.ppm): 2.16 (3H.s). 4.40 (2H.d.J=6Hz). 5.13 (1H.t.J=6Hz). 7.05 (2H.d.J=6Hz). 8.30 (2H.d.J=6Hz). 12.43 (1H.s)

Mass: H<sup>+1</sup> 282, M 281, m/e 239, 220, 205, 188

## 突旋例51

2 - アセチルアミノー 4 - ヒドロキシメチルー5 - (4 - ピリジルチオ) チアゾール(3.0g) を機塩酸(8 型)とエタノール(100型)の混合物に加え、これを攪拌下2.5時間還流する。反応混合物を滅圧濃縮し、残益をアセトンで粉末化する。析出物を濾取し、イソプロピルエーテルの混合物から再結晶して、2 - アミノー 4 - ヒドロキシメチルー5 - (4 - ピリジルチオ)チアゾールニ塩酸塩(2.5g、収率:75.3%)を得る。

融点: 231-237°C(分解)

IR (x5.-4) : 3350. 2300. 1610. 1560 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.90MHZ.ppm) : 4.30-4.55 (3H.m). 7.80 (2H.d.J=6Hz). 8.65 (2H.d.J=6Hz). 8.83 (4H.br s)

Mass : M 239. m/e 222, 210, 188

### 突 旅 例 52

実施例31と同様にして、2-アミノ-5-(4-ビリジルチオンチアゾールから、2-アミノ-5-(4-ビリジルスルホニル)チアゾール(0.73g、収率:17.1%)を得る。

融点: 217°C(分解)

IR (xy=-4): 3260. 3100. 1620. 1580.

1525 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.90HHZ.ppm) : 7.73-7.86 (3H.m).

8.20 (2H, br s). 8.55 (2H, d, J=6Hz)

 ${\tt Hess}: {\tt H}^{+2}$  243.  ${\tt H}^{+1}$  242.  ${\tt H}$  241.  ${\tt m/e}$  209.

195

# **実施例53**

2 - アミノー 5 - ( 4 - アミノフェニルチオ) テアゾール ( 4.0 g ) を酢酸 ( 40 m ) と無水酢酸 ( 2.2 g ) の混合物に加え、これを室温で 4 時間 提押する。反応混合物を被圧濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で粉末化する。折出物を濾取し、水洗後、破圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合熔媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む函分を合わせ、 減圧濃縮して、2-アミノー5-(4-アセナルアミノフェニルチオ)テアゾール(2.1g、収率:44.2%)を得る。

融点: 240-245℃(分解)

IR (xy=-\*): 3400. 3325. 3200. 1660. 1605. 1595. 1320 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 2.10 (3H.s), 7.26 (2H.d.J=8Hz), 7.30 (1H.s), 7.50 (2H.s), 7.67 (2H.d.J=8Hz), 10.03 (1H.s)

Hass : H<sup>+1</sup> 266. H 265. m/e 223. 207. 190

## **実施例54**

2 - アミノー5 - (4-メタンスルホニルアミノフェニルチオ)チアゾール(2.0g)のクロロホルム(100ml)中混合物に、3 - クロロ過安を登し、6g)のクロロホルム(50ml)溶液を水冷撹拌下5℃で滴下する。混合物を5℃で2.5時間攪拌する。反応混合物を放散水素ナトリウム水溶液で洗浄し、折出物を遮取する。固形物を放散水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、減圧下で乾燥して、2 - アミノー5 - (4 - メタンスルホニルアミノフェニルスルフィニル)チアゾール(1.95g、収率:92.6%)を得る。

融点: 201-203°C(分解)

IR (x9.-4): 3320. 3250. 3100. 1615. 1515. 1325. 1220. 1150 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.60MHZ.ppm) : 3.17 (3H.s). 7.43

(2H.d.J=8Hz). 7.57 (2H.d.J=8Hz). 7.73 (1H.s). 7.83 (2H.s). 10.23 (1H.s)

Mass : m/e 301. 222. 190. 146. 124. 100

#### **実施例55**

2 - アセチルアミノー5 - クロロチアソール (1.76g)、4 - ヒドロキシチオフェノール(1.3g)および炭酸カリウム(2g)のN.Nージメチルホルムアミド(30型)中混合物を、撹拌下120℃で2.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぐ。折出物を建取し、水洗後、設圧下に乾燥して、2 - アセチルアミノー5 - (4 - ヒドロキシフェニルチオ)チアゾール(1.5g、収率:58.6%)を得る。

融点: 265-267℃

IR (xy\*~\*\*): 3300, 3200, 1675, 1600, 1570. 1305, 1260 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ.ppm) : 2.14 (3H.s).

6.75 (2H.d.J=9Hz). 7.20 (2H.d.J=9Hz).

7.63 (1H.s), 9.69 (1H.s), 12.28 (1H.s)

Mass: M\*1 267. M 266. m/e 224. 191. 182.

165. 137

#### 実施例56

2 - アセチルアミノー5 - (4 - ヒドロキシフェニルチオ)チアソール(1.5g)をエタノール(40ml)と6 N塩酸(6 ml)の混合物に加え、これを撹拌下4.5時間透流する。反応混合物を液圧液縮し、残渣を水に溶解する。溶液を水冷下水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。析出物を速取し、エタノールと水の混合物(3:1)から再結晶して、2 - アミノー5 - (4 - ヒドロキシフェニルチオ)チアソール(1.05g、収率:84.0%)を得る。

融点: 187-188°C

IR (x9.-4): 3450. 3350. 3200. 1625. 1600. 1500. 1320. 1245 cm<sup>-1</sup>

NER (DESO-d6. 200HZ.ppm) : 6.74 (2H.d.

J=9Hz). 7.08 (2H.d.J=9Hz). 7.13 (1H.s). 7.34 (2H.s). 9.58 (1H.s)

Hess: H<sup>+1</sup> 225. H 224. m/e 192. 182. 165.

ニルチオ)チアゾール(1.7g)をエタノール(40㎡)と 6 N塩酸(6 吨)の限合物に加え、これを撹拌下 4 時間透流する。反応混合物を凝圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を冷却下水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整する。析出物を濾取し、水洗後、エタノールから再結晶して、2 ーアミノー5 - (4 - メトキンフェニルチオ)チアゾール(1.25g、収率:86.8%)を得る。

融点: 119-120°C

IR (xys-x): 3400, 3275, 3100, 1635, 1595, 1520, 1460, 1240 cm<sup>-1</sup>

NER (DESO-d<sub>6</sub>, 200EHZ, ppm) : 3.73 (3H.s). 6.91 (2H.d.J=9Hz), 7.17 (1H.s), 7.21 (2H.d.J=9Hz), 7.39 (2H.s)

Mass: H<sup>+1</sup> 239, H 238, m/e 206, 196, 151 来旅贸59

2 - アセチルアミノ-5 - クロロチアゾール (1.76g)、5 - メルカプト-2 - メチル-1. 3.4 - チアジアゾール (1.3g) および炭酸カリ ウム (2.0g)のN.N-ジメチルホルムアミド

#### **実施例57**

2-アセテルアミノー 5-クロロチアソール (1.76g)、4-メトキシチオフェノール (1.5g) および炭酸カリウム (2.0g)のN・N・ジメテルホルムアミド (30配)中混合物を、攪拌下 120°Cで3.5時間加熱する。反応混合物を水水に注ぎ、折出物を速取して固形物を得る。これをエタノールから再結晶して、2-アセチルアミノー5-(4-メトキシフェニルチオ)チアソール (2.2g、収率:78.6%)を得る。

**融点: 190-191°C** 

IR (x5=-4): 3175. 1695. 1565. 1490. 1295.
1250 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ.ppm) : 2.14 (3H.s).
3.74 (3H.s). 6.93 (2H.d.J=9Hz). 7.25
(2H.d.J=9Hz). 7.68 (1H.s). 12.31 (1H.s)

Mass : H<sup>+1</sup> 281. H 280. m/e 238. 205. 196.
151

#### **実施例58**

2-アセチルアミノー5-(4-メトキシフェ

(40mm)中混合物を、攪拌下120℃で4時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加える。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノー5-(2-メチル-1.3.4-チアジアゾールー5-イルチオ)テアゾール(1.65g、収率:60.7%)を得る。

融点: 242-244℃

IR (xys-4): 3250. 1695. 1550. 1300 cm<sup>-1</sup>
NMR (DMSO-d<sub>g</sub>, 200MHZ.ppm): 2.19 (3H.s).

2.63 (3H.s). 7.95 (1H.s). 12.58 (1H.s) Hass: H<sup>\*1</sup> 273. H 272. m/e 230. 188. 155.

131

#### **実施例80**

2-アセチルアミノー5-(2-メチルー1. 3.4ーチアジアゾールー5ーイルチオ)チア ソール(3.3g)をエタノール(70粒)、テトラ ヒドロフラン(50世)および6 N 塩酸(200世) の混合物に加え、これを攪拌下6.5時間還流す る。反応混合物を滅圧濃縮し、残渣を水に溶解す る。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に 調整し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合 物(1:1)で抽出する。有機層を飽和食塩水で 洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機熔煤 を滅圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:150 2)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホ ルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出す る。目的化合物を含む画分を合わせ、滅圧濃縮 して、2-アミノー5-(2-メチルー1.3.4 - チアジアゾールー 5 ーィルチオ)チアゾール (0.85g、収率:58.2%)を得る。

融点: 203-205°C(分解)

5 - イルテオ)チアゾール(2.1g、収率:82.0 %)を得る。

融点: 208-210°C

IR (x9x-4): 3450, 3250, 3150, 1690, 1865, 1550, 1295, 1225 cm<sup>-1</sup>

NKR (DMSO-d<sub>6</sub>.200HHZ.ppm) : 2.17 (3H.s).

4.11 (3H.s). 7.89 (1H.s). 12.51 (1H.s)

Mass: M<sup>+1</sup> 257. M 256. m/e 214. 173. 159.

### 実施例62

2 - アセチルアミノー5 - (1 - メチルー1 H - テトラゾールー5 - イルチオ)チアゾール(2.0 g)をエタノール(20ml) および 6 N 塩酸(5 ml)の混合物に加え、これを撹拌下 4 時間湿液する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 8 に調整する。析出物を建取し、水洗後、固形物をエタノールから再結晶して、2 - アミノー5 - (1 - メチルー1 H - テトラゾールー5 - イルチオ)チアゾール(0.81g、収率:48.5%)を得る。

IR (x5=-x): 3450. 3300. 3100. 1640. 1520. 1485. 1220 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO- $d_6$ , 200MHZ.ppm) : 2.63 (3H.s).

7.42 (1H.s). 7.75 (2H.s)

Mass: M<sup>+1</sup> 231. M 230. m/e 188. 154. 131.

#### 灾施例61

2 - アセナルアミノー5 - クロロチアゾール(1.76g)、5 - メルカプト-1 - メチルー1 H - テトラゾール(1.2g) および炭酸カリウム(2g)のN・N - ジメチルホルムアミド(40m2)中混合物を、撹拌下130°Cで3時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残造を水で粉末化する。析出物を違取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む 国分を合わせ、減圧濃縮して、2 - アセチルアミノー5 - (1 - メチルー1 H - テトラゾールー

融点: 186-188℃(分解)

IR (xys-A) : 3400. 3250. 3150. 1612. 1510. 1490. 1215 cm<sup>-1</sup>

NER (DESO-d<sub>6</sub>.200EHZ.ppm) : 4.03 (3H.s).

7.38 (1H.s), 7.63 (2H.s)

Mass: M+1 215. M 214. m/e 131. 89. 83

## 实施例63

2-アミノー5-ブロモチアゾール塩酸塩(2.2g)、4-アミノー2-メルカプトピリミジン(2.2g)および炭酸カリウム(6.5g)のN·N-ジメテルホルムアミド(100歳)中混合物を、渡搾下90℃で2.5時間加熱する。反応混合物を被圧濃縮し、残渣に水を加える。溶液をテトラヒドロフランと酢酸エナル(1:1)の混合物で油むし、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムでもし、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:250g)カラムクロマトフグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶鍵(10:1)で溶出する。目的化合物を含む

分を合わせ、減圧渡縮して固形的を得る。これを ェタノールで粉末化して、2-アミノ-5-(4 -アミノビリミジン-2-イルチオ)チアゾール (1.25g、収率:55.6%)を得る。

融点: 185-187℃(分解)

IR (xy=-x): 3450, 3300, 3175, 3100, 1645, 1630, 1580, 1545, 1340 cm<sup>-1</sup>

NER (DESO-d6.200HHZ.ppm) : 6.16 (1H.d.

J=6Hz). 6.99 (2H.s). 7.07 (1H.s). 7.32 (2H.s). 7.86 (1H.d.J=6Hz)

Mass : H+1 226, M 225, m/e 183, 139

#### 实施例64

2 - アミノ-5 - ブロモー4 - メテルチアソール塩酸塩(1.15g)、2 - メルカプトピリミジン(0.6g)および炭酸カリウム(1.7g)のN・N - ジメテルホルムアミド(20m)中混合物を、浸拌下90℃で3.5時間加熱する。反応混合物を米水に注ぐ。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エテルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧

- ジメテルホルムアミド(100㎡)中混合物を、 攪拌下90℃で3時間加熱する。反応混合物を減圧 渡縮し、残渣に水を加える。混合物をテトラヒド ロフランと酢酸エチルの混合物で抽出し、飽和食 塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶 謀を滅圧留去して固形物を得る。これをシリカゲ ル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク: 300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロ ロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶 出する。目的化合物を含む國分を合わせ、滅圧濃 縮して油状物を得る。これをシリカゲル(シリカ ゲル60、70-230メッシュ:メルク:200g)カラ ムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンと アセトンの混合溶媒(5:1)で溶出する。目的 化合物を含む固分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノー4-メチル-5-(2-ピリジルチオ) ナアゾール(2.1g、収率:47.9%)を得る。

NMR (DMSO-dg. 200MHZ.ppm) : 2.13 (3H.s).

6.97 (1H.m). 7.15 (1H.m). 7.28 (2H.s).

7.65 (1H.m), 8.40 (1H.m)

留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル 60、70-230メッシュ;メルク:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む調分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノー4-メナル-5-(2-ピリミジニルナオ)ナアゾール(0.65g、収率:58.0%)を得る。

融点: 165-170℃(分解)

IR (xyn-1): 3300. 3175. 1630. 1555. 1490.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ.ppm) : 2.10 (3H.s). 7.24-7.33 (1H.m). 7.33 (2H.s), 8.64 (2H.d, J=5Hz)

Hass: H<sup>+1</sup> 225, H 224, m/e 209, 191, 182, 166, 145

### 突旅例65

2-アミノー5-プロモー4-メチルテアゾー ル塩酸塩(4.5g)、2-メルカプトピリジン (2.3g)および炭酸カリウム(7.0g)のN・N

 $\mathtt{Hass}$  :  $\mathtt{H}^{+1}$  224.  $\mathtt{H}$  223.  $\mathtt{m/e}$  208. 190. 181. 145. 111

# 実施例66

2 - アミノー 4 - メチルー 5 - (2 - ピリジルテオ)チアゾール(1.7g) および 3 - クロロ過 安息香酸(1.8g)をクロロホルム(20㎡)とジクロロメタン(50㎡)の混合物に加え、これを 5 ℃で3.5時間提許する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで洗浄し、硫酸マグネシウムに固形物を得る。これを シリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:100g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む面分を合わせ、波圧濃縮して、 2 - アミノー 4 - メチルー5 - (2 - ピリジルスルフィニル)チアゾール(0.95g、収率:52.2%)を得る。

融点: 190-193℃(分解)

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>. 200HHZ.ppm) : 2.38 (3H.s).

7.50-7.58 (1H.m). 7.70 (2H.s). 7.96

(1H.d.J=8Hz), 8.07-8.16 (1H.m), 8.6-8.63 (1H.m)

Mass : M<sup>+1</sup> 240. M 239. m/e 223. 191. 161.

#### **实施例67**

2 ーアセチルアミノー5 ープロモチアゾール
(1.9g)、2 ーメルカプトイミダゾール(0.9g)
および炭酸カリウム(1.5g)のN・N ージメチル
ホルムアミド(30g)中限合物を、撹拌下90℃で
2.5時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残 渣をメタノールで抽出する。溶媒を減圧留去し
て固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル
60、70-230メッシュ:メルク:150g)カラムク
ロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタ
ノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化
合物を含む国分を合わせ、減圧濃縮して、2 ーア
セチルアミノー5 ー(2 ーイミダソリルチオ)チ
アゾール(1.8g、収率:87.4%)を得る。

融点: 230-235℃(分解)

IR (x5.-4): 3150. 3100. 1710. 1550.

ノールの混合熔煤(10:1)で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、放圧機箱して、2-アミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾール(0.55g)を得る。2-アミノ-5-(2-イミダゾリルチオ)チアゾールの総量は0.90g(収率:60.4%)である。

融点: 209-211℃(分解)

IR (xys-x): 3450, 3300, 1630, 1520,

1315 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHZ.ppm) : 7.05 (2H.s).

7.15 (1H.s), 7.36 (2H.s)

Hass: H<sup>+1</sup> 199. H 198. m/e 158. 139. 100

## **実施例69**

2-アセチルアミノー5-ブロモチアゾール(1.8g)、3-ヒドロキシー2-メルカプトピリジン(1.3g)および皮酸カリウム(2.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40型)中混合物を、攪拌下90℃で3.5時間加熱する。反応混合物を滅圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:

1290 cm<sup>-1</sup>

МНК (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ.ppm) : 2.1 (3H.э), 6.80 (1H.э), 7.08 (2H.э), 7.6 (1H.э), 12.3

Mass : M+1 241. M 240. m/e 198. 158. 100

# 実施例68

2-アセチルアミノー5-(2-イミダゾリルチオ)チアソール(1.8g)を濃塩酸(10mg)とエタノール(50mg)の混合物に加え、これを攪拌下5時間選流する。反応混合物を滅圧濃縮し、残造を水に溶解する。溶液を冷却下炭酸水素ナトリウムでpH8.5に調整する。折出物を濾取し、火クイミダゾリルチオ)チアゾール(0.35g)を得る。濾液をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネンウムで乾燥する。溶媒を減圧留去のでは、00、70-250メッシュ;メルク:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロコホルムとメク

1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶線を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶線(10:1)で溶出する。目的化合物を含む面分を合わせ、減圧濃縮して、2-アセチルアミノー5-(3-ヒドロキンピリジン-2-イルチオ)チアゾール(2.4g、収率:89.9%)を得る。

融点: 236-238°C(分解)

IR (x5=-k): 3175. 1690. 1565. 1300 cm<sup>-1</sup>
NMR (DMSO-dg. 200MHZ.ppm): 2.16 (3H.s).

7.02-7.17 (3H.m), 7.58 (1H.m), 7.83 (1H.d,J=6Hz), 10.70 (1H.m), 12.30 (1H.m)

Hass: H<sup>+1</sup> 268, H 267, m/e 225, 183, 127

### **实施例70**

2 - アセチルアミノ-5 - (3 - ヒドロキシピリジン-2 - イルチオ)チアゾール(2 g)をエタノール(40mg)、テトラヒドロフラン(20mg)

融点: 128-130°C

IR  $(xy_0-x)$ : 3500. 3400. 3300. 1640. 1570. 1520. 1500. 1330. 1200 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHZ.ppm) : 6.97-7.11 (3H.m). 7.29 (2H.m). 7.82 (1H.d.J=6Hz).
10.57 (1H.m)

Mass : M<sup>+1</sup> 226. M 225. m/e 183. 139. 100

#### 実施例71

2 - アミノ- 5 - (3 - ヒドロキシピリジン-2 - イルチオ)チアゾール(4.6g)をクロロホ ルム(100ml)、ジクロロメタン(200ml)および

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,200MHZ.ppm): 7.29-7.40 (2H.m), 7.59 (1H.s), 7.75 (2H.s), 8.15 (1H.br.s)

Mass : m/e 225. 220. 205

### 実施例72

2-アセチルアミノー5-プロモチアゾール(1g)、3-メルカプトピリジン塩酸塩(1g) および炭酸カリウム(1.5g)のN.N-ジメチルホルムアミド(10m2)中混合物を、撹拌下90℃で4.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注ぐ。折出物を減取し、水洗後、減圧乾燥して、2-アセチルアミノー5-(3-ピリジルチオ)チアゾール(0.9g、収率:81.8%)を得る。

融点: 203-205°C(分解)

IR (xy=-A): 3170. 1700. 1570. 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHZ.ppm): 2.16 (3H.s).

7.33-7.39 (1H.s). 7.60 (1H.d,J=8Hz).

7.81 (1H.s). 8.42-8.54 (2H.m). 12.45

Mass : M+1 252. M 251. m/e 209. 176. 167.

N. N - ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物 に加え、これに3-クロロ過安息香酸(4.3g) のクロロホルム(50畝)溶液を撹拌下5℃で摘下 する。混合物を室温で5時間撹拌する。反応混合 物を希塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄す る。水唐のpHを炭酸水素ナトリウムで5.7に調整 し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物 (1:1)で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗 浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧 留去して因形物を得る。これをシリカゲル(シリ カゲル60、70-230メッシュ;メルク:250g)カ ラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと メタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目 的化合物を含む函分を合わせ、減圧機縮して、2 - アミノー5 - (3 - ヒドロキシピリジンー2 -イルスルフィニル)チアソール(0.65g、収率: 12.2%)を得る。

融点: 155-158℃(分解)

IR (x9.-A): 3300, 3150, 1620, 1565, 1515. 1300 cm<sup>-1</sup>

111

## **灾施例73**

2 - アセチルアミノ-5 - (3 - ビリジルチオ) ナアゾール(8.5g) をエタノール(160ml)、テトラヒドロフラン(50ml) および 6 N塩酸(100ml)の混合物に加え、これを撹拌下 4 時間透流する。反応混合物を滅圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アミノ-5 - (3 - ビリジルチオ) チアゾール(5.6g、収率:78.9%)を得る。

融点: 140-142°C

IR (x50-x): 3400, 3300, 3125, 1630, 1530, 1490 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHZ.ppm) : 7.30 (1H.s). 7.32-7.39 (1H.m). 7.55 (2H.s). 7.57-

7.61 (1H.m), 8.40 (2H.d.J=7Hz)
Nams: M\*1 210, M 209, m/e 167, 122, 99

## 実施例74

2-アミノー5-(3-ピリジルチオ)チア

ソール(3.0g)をジクロロメタン(100m)とクロロホルム(100m)の混合物に加え、これに 3 - クロロ過安息香酸(3.4g)のジクロロメタン(50m)溶液を、撹拌下5°Cで滴下する。混合物を5°Cで3時間撹拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残造をエタノールから再結晶して、2-アミノー5-(3-ピリジルスルフィニル)テアゾール(1.2g、収率:37.2%)を得る。

融点: 178-179°C

IR (xy=-1): 3300. 3150. 1630. 1580. 1520. 1485. 1325. 1220 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ.ppm) : 7.58-7.70 (1H. m). 7.80 (1H.s). 8.00 (2H.s). 7.98-8.05 (1H.m). 8.72 (2H.br s)

Hass : H\*1 226. H 225. m/e 209. 177. 147

(1H.s)

Mass: M<sup>+1</sup> 242. M 241. m/e 177. 135, 99 実施例76

2 - アセチルアミノー5 - プロモチアゾール (2.2g)、2 - メルカプト-5 - トリフルオロメチルピリジン(1.9g) および炭酸カリウム(2.0g)のN.N-ジメチルホルムアミド(40ml)中混合物を、提拌下90°Cで4.5時間加熱する。反応混合物を滅圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を濾取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アセチルアミノー5 - (5 - トリフルオロメチルピリジン-2 - イルチオ)チアゾール(3.2g、収率:100%)を得る。

融点: 165-170℃(分解)

IR (x5,-x): 3175, 1695, 1640, 1600, 1565, 1330 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ.ppm) : 2.19 (3H.s), 7.21 (1H.d.J=12Hz), 7.83 (1H.s), 8.04-8.15 (1H.m), 8.18 (1H.br s), 12.53 (1H.s)

#### **实族例75**

2-アミノー5-(3-ピリジルスルフィニル)チアゾール(1.8g)と3-クロロ過安息香酸(1.8g)をクロロホルム(150型)、ジクロロメタン(50型)およびN・N・ジメチルホルムアミド(50型)の混合物に加え、これを盗狙で計出し、計算学する。反応混合物を希塩酸で抽出し、計酸エチルで洗浄する。水層を炭酸水素ナトリウムで、間整し、混合物をテトラヒドロフランと計酸エチルの混合物(1:1)で抽出する。存態を減圧留去し、残渣をエタノールで粉末化して、チアゾール(0.30g、収率:17.5%)を得る。

融点: 218-220℃(分解)

IR (x5.-x): 3420. 3300. 1650. 1520.

1310 c=-1

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ.ppm): 7.63-7.70 (1H. m), 7.78 (1H.s), 8.20 (2H.s), 8.27 (1H.d,J=8Hz), 8.85 (1H.d,J=4Hz), 9.06

Mass : M\*1 321. M 320. m/e 277. 235. 191 実施例77

2-アセチルアミノー5-(5-トリフルオロ メチルピリジン・2ーイルチオ)チアゾール(3.2 g)をエタノール(60㎡)、テトラヒドロフラン (30m) および 6 N 塩酸(10m) の混合物に加 え、これを攪拌下3時間還流する。反応混合物を 減圧濃縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水 素ナトリウム水溶液でpR8.5に調整し、テトラヒ ドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽 出後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧 留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリ カゲル60、70-230メッシュ: メルク:150ょ)カ ヲムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと メタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目 的化合物を含む面分を合わせ、減圧濃縮して、2 - アミノー5 - (5 - トリフルオロメチルピリジ ン-2-イルチオ)チアゾール(2.1g、収率: 75.8%)を得る。

融点: 135-138°C

IR (x9=-x): 3400. 3300. 3100. 1640. 1600. 1560. 1520. 1330 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>, 200HHZ.ppm): 7.26 (1H.d. J=8Hz), 7.33 (1H.s), 7.66 (2H.s), 7.81 (1H.d.J=8Hz), 8.80 (1H.s)

Hass: H<sup>+1</sup> 278. H 277. m/e 235. 191. 146.

#### 実施例78

2-アミノー5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルチオ)チアゾール(0.6g)のジクロロメタン(201m)溶液に、3-クロ四週安息香酸(0.6g)を撹拌下5°Cで満下する。混合物を5°Cで3時間撹拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を滅圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:30g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で容出する。目的化合物を含む画分を

溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む甌分を合わせ、液圧濃縮して、2-アセチルアミノ-5-(4-アミノビリミジン-2-イルチオ)ナアゾール(1.3g、収率:48.7%)を得る。

融点: 255-258℃(分解)

IR (xys-x): 3400. 3350. 3200. 1692. 1650. 1585. 1325. 1300 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.200HHZ.ppm) : 2.16 (3H.s).

6.17 (1H.d.J=6Hz). 7.02 (2H.s). 7.59 (1H.s). 7.85 (1H.d.J=6Hz). 12.31 (1H.s)

Hass: H<sup>+1</sup> 268. H 267. m/e 225. 205. 183

## 実施例80

実施例67と同様にして、2-アセチルアミノー5-ブロモチアゾールから、2-アセチルアミノー5-(4-ヒドロキシビリミジン-2-イルチオ)チアゾール(0.35g、収率:28.8%)を得る。

IR (x9.-x): 3150. 1665, 1565, 1535, 1300. 1275, 1230 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-dg. 200HHZ.ppm) : 2.18 (3H.s).

合わせ、坂圧濃縮して、2-アミノー5-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルスルフィニル)チアソール(0.52g、収率:81.9%)を得る

融点: 144-145°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ.ppm): 7.82 (1H.s). 7.92 (2H.s), 8.21 (1H.d.J=8Hz), 8.56 (1H.d.J=8Hz), 9.08 (1H.s)

Mass: H 293. m/e 277. 245. 226. 179. 147

## **実施例79**

2-アセチルアミノー5-プロモチアゾール(2.2g)、4-アミノー2-メルカプトピリミジン(1.3g)および炭酸カリウム(2.0g)のN.N-ジメチルホルムアミド(50ml)中混合物を、攪拌下90°Cで2時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で粉末化する。析出物を減取し、水洗後、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:200g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合

6.25 (1H.d.J=6Hz). 7.70 (1H.s). 7.93 (1H.d.J=6Hz). 12.0-12.6 (2H.m)

Mass : M+1 269. M 268. m/e 259. 197. 135

## **実施例81**

2-アセチルアミノー5-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イルチオ)チアソール(3.7g) をエタノール(100mg)、テトラヒドロフラン(40mg) 対よび6N塩酸(20mg)の混合物に加え、これを撹拌下6.5時間還流する。反応混合物を液圧 渡縮し、残渣を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を移る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む回分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノー5-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イルチオ)チアソール(0.45g、収率:14.5%)を得る。

融点: 210-220℃(分解)

IR (x2x-A): 3450, 3350, 3125, 1675, 1510. 1230 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHZ.ppm) : 5.45 (1H.d. J=7Hz), 7.30-7.40 (3H.m), 7.64 (1H.m)

Mass : m/e 220. 205. 132. 112

#### 実施例82

実施例67と同様にして、2-アセチルアミノー 5-ブロモチアゾールから、2-アセチルアミノ -5-(4-メチルピリミジン-2-イルチオ) チアゾール(2.89g、収率:48.0%)を得る。

融点: 210°C(分解)

IR (x5.-4) : 3170, 1720, 1695, 1575, 1555.

1335 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHZ.ppm) : 2.19 (3H.s).
2.39 (3H.s), 7.16 (1H.d.J=5Hz), 7.70
(1H.s), 8.46 (1H.d.J=5Hz), 12.38 (1H.s)

Mass : M<sup>+2</sup> 268, M<sup>+1</sup> 267, M 266, m/e 224,

182, 165

メタンスルホニルクロリド(0.8mm)を攪拌下5°Cで滴下する。混合物を室温で24時間攪拌する。 反応混合物を放圧機絡し、残渣に水を加える。 混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチル(1: 1)の混合物で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧機輸して固形物を得る。これを50%エタノールで再結晶して、2-メタンスルホニルアミノー5-(2-ビリミジニルチオ)テアゾール(0.60g、収率:43.8%)を得る。

融点: 200°C(分解)

IR (x5s-x): 3120, 1585, 1545, 1440, 1305, 1140 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.200HHZ.ppm) : 2.98 (3H.s). 7.35 (1H.t.J=7Hz). 7.76 (1H.s). 8.71 (2H.d.J=7Hz). 12.89 (1H.br s)

Hass : H+2 290. H+1 289. H 288. m/e 209.

168

元素分析 : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>として

計算值: C 33.32. H 2.80. N 19.43

#### 実施例83

実施例58と同様にして、2-アセチルアミノー5-(4-メチルピリミジン-2-イルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(4-メチルピリミジン-2-イルチオ)チアゾール(0.40g、
収率:16.4%)を得る。

融点: 158-159℃

IR (xy,-\*): 3430. 3280. 3100. 1620. 1565. 1520. 1490. 1330. 1210 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.200HHZ.ppm) : 2.39 (3H.s).

7,14 (1H.d.J=5Hz). 7.15 (1H.s). 7.43 (2H.s). 8.47 (1H.d.J=5Hz)

Hass: H<sup>+2</sup> 226, H<sup>+1</sup> 225, M 224, m/e 182.

元素分析 : CgHgN4S2として

計算値 : C 42.84. H 3.59. N 24.99

実図値: C 42.81. H 3.50, N 24.86

# **実施例84**

2-アミノ-5-(2-ビリミジニルチオ)チ アソール(1.0g)のピリジン(20ml)溶液に、

突測値 : C 33.04, H 2.74, N 19.06

#### 突 旅 例 85

実施例66と同様にして、2-アミノ-5-(2-ビリミジニルチオ)チアゾールから、2-アミノ-5-(2-ビリミジニルスルフィニル)チアソール(0.52g、収率:32.2%)を得る。

融点: 206°C(分解)

IR (x2=-1) ; 3300, 3200, 1615, 1565, 1545. 1520, 1230, 1150 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHZ.ppm) : 7.67 (1H.t.

J=5Hz), 7.73 (1H.s), 7.87 (2H.s), 8.99 (2H.d.J=5Hz)

Hass : E 226. m/e 210. 178. 168. 147

元素分析 ; C7H6N4OS2として

計算值 : C 37.16. H 2.67. N 24.76

実測値 : C 36.78. H 2.62. N 24.62

# 突 施 例 86

実施例75と同様にして、2 - アミノー5 - (2 - ピリミジニルチオ)チアゾールから、2 - ア ミノー5 - (2 - ピリミジニルスルホニル)チア ソール(0.464g、収率:8.1%)を得る。 融点 : 214°C(分解)

IR (x5.-4): 3400. 3100. 1615. 1570. 1515.

1335. 1210. 1140 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.200MHZ.ppm) : 7.73 (1H.s).

7.80 (1H.t.J=5Hz). 8.23 (2H.s). 9.05

(2H.d.J=5Hz)

Hass : H+2 244. H+1 243. H 242. m/e 178.

136

特許出頭人 藤沢薬品工業株式会社

代理 人 弁理士 青木



第1頁の続き

-

識別配号

庁内整理番号

A 61 K 31/505

ABG

C 07 D 277/46 417/12

7431-4C

# 手 続 補 正 書(自発)

特許庁長官 植 松

1.事件の表示

. 平成2年特許顯第208833号

2.発明の名称 ナアソール関導体

3、補正をする者

特許出願人

大阪市中央区道修町3丁目4番7号 (524) 藤沢葵品工業株式会社

代接者 藤 澤 友 吉

4 . 代理人

**T** 532

大阪市淀川区加島2丁目1番 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 (6300) 弁理士 育

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の 詳細な説明」の個

6. 補正の内容

5、補正の対象

- (1) 明細書第1頁第4行~第15頁第4行の 「特許請求の範囲」を、別紙の通り訂正し
- (2) 同第17頁第3行の

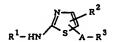
「含有不飽和複素現式基を意味する」」を、 「含有不飽和複素環式基を意味する。但 し、Aが-CO-の場合には、R<sup>3</sup> はハロ ゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニ トロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基 で置換されていてもよいアリール基を意味 する〕と訂正します。

以上

特 期 平 2-208833号

# 「 2.特許請求の範囲

(1) 式:



[ 式中、 $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子 で置換されていてもよいアシル基、R<sup>2</sup> は水素 原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)ア ルキル基、ハロゲン原子またはカルポキシ基、 R<sup>4</sup> は低級アルキル基を意味する)、- S -(ŏ)\_

(式中、mは0、1または2を意味する)また は-CH<sub>2</sub>S-( 式中、 m は 0 、 1 または 2 を (o)\_

意味する)、R<sup>8</sup> はハロゲン原子、水酸基、低 級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくは アシルアミノ基で置換されていてもよいアリー ル基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸 基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換され ていてもよい窒素合有不飽和複素環式基を意味 する。但し、Aが-CO-の場合には、R<sup>S</sup>は ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、二 トロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置 換されていてもよいアリール基を意味する]で 示される化合物およびその医薬として許容され

(2) R<sup>1</sup> が水素原子、低級アルカノイル基、低級 アルカンスルホニル基、またはハロゲン原子で 置換されていてもよいペンゾイル基、 R<sup>S</sup> がハ ロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニト 口蓋、アミノ蓋、低級アルカノイルアミノ蓋も しくは低級アルカンスルホニルアミノ基で置換 されていてもよいフェニル基、またはそれぞれ 低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハ ロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル 差、テトラゾリル基またはテアジアゾリル基で ある請求項(1)に記載の化合物。

(3) R<sup>1</sup>が水素原子である請求項(2)に記載の化合物。

(4) R<sup>2</sup>が水素原子である請求項(3)に記載の化合 め。

(5) Aが-S-(式中、mは0、1または2を意 (O)<sub>m</sub>

味する)である請求項(4)に記載の化合物。

(6) R<sup>S</sup> がピリジル蓋、ピリミジニル蓋、イミダ ゾリル蓋、テトラゾリル蓋またはチアジアゾリ ル蓋である韻求項(5)に記載の化合物。

(7) 式

[ 式中、  $R^1$  は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基、  $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキン(低級)アルキル基、ハロゲン原子またはカルボキシ基、Aは $-CH_2-$ 、-CO-、 $-C(=NOR^4)-$ (式中、

[ 式中、 $R^2$  、 $R^3$  およびA はそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^5$  はハロゲン原子で置換されていてもよいアシル基を意味する ]

で扱わされる化合物またはその塩を、脱アシル 化して、式

[ 式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびAはそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、 2) せ

[ 式中、  $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 X はハロゲン原子、  $\ell$  は 0 または 1 を意味する ]

R <sup>4</sup> は低級アルキル基を意味する)、- S - (O)<sub>m</sub>

(式中、mは0、1または2を意味する)また は-CH<sub>2</sub>S-(式中、mは0、1または2を (O).

意味する)、R<sup>3</sup> はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい窒素合有不飽和複素環式基を意味する。但し、Aが一CO-の場合には、R<sup>3</sup> はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール基を意味する]で示される化合物またはその塩の製造法であって、

1) 式

で変わされる化合物またはその塩を式

【式中、R3 は前と間じ意味】で渡わされる化合物またはその塩と反応させて、式

[式中、R<sup>1</sup> 、R<sup>2</sup> 、R<sup>3</sup> およびl はそれぞれ 前と同じ意味]

で衷わされる化合物またはその塩を得るか、

# 3) 式

[ 式中、 $R^1$  、 $R^2$  および A はそれぞれ前と何

じ意味]

で扱わされる化合物虫たはその塩を還元して、 式

[ 式中、R<sup>1</sup> 、R<sup>2</sup> およびAはそれぞれ前と同じ意味]

で変わされる化合物またはその塩を得るか、

## 4) 式

【 式中、  $\mathbf{R}^1$  、  $\mathbf{R}^2$  、  $\mathbf{R}^3$  および  $\mathbf{l}$  はそれぞれ前と同じ意味であり、  $\mathbf{n}$  は  $\mathbf{0}$  または  $\mathbf{1}$  を意味す

で<mark>衷わされる化合物またはその塩を酸化反応に</mark> 付して、式

[ 式中、 $R^1$  および $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、 6) 式

[式中、 $\mathbf{R}^1$  、 $\mathbf{R}^3$  および  $\mathbf{A}$  はそれぞれ前と同じ意味 ]

で表わされる化合物またはその塩をハロゲン化 して、式

**5**]

で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に 付して、式

$$R^{1}-HN \xrightarrow{N} S \xrightarrow{R^{2}} (CH_{2})_{\varrho} -S-R^{3}$$

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $\ell$  はそれぞれ前と同じ意味であり、q は 1 または 2 を意味する。但し、n が 1 の <u>場合</u>、q は 2 を意味する ] で 表わされる化合物またはその塩を得るか、 s ) of

[式中、R<sup>1</sup> およびR<sup>3</sup> はそれぞれ前と同じ意 味 ]

[式中、 $\mathbf{R^1}$  、 $\mathbf{R^3}$  、 $\mathbf{A}$  および  $\mathbf{X}$  は それぞれ前 と同じ意味 ]

で褒わされる化合物またはその塩を得るか、

【式中、 $\mathbf{R^2}$ 、 $\mathbf{R^3}$  および  $\mathbf{A}$ は、それぞれ前と 同じ意味】

で変わされる化合物またはそのアミノ基における 反応性誘導体またはその塩を、アシル化 して、式

[ 式中、R $^2$ 、R $^3$ 、R $^5$  および A はそれぞれ前と同じ意味]

で凄わされる化合物またはその塩を得るか、

8) 太

[式中、 $\mathbf{R^1}$  、 $\mathbf{R^2}$  および $\mathbf{A}$ はそれぞれ前と同じ意味】

で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩を、アシル化 して、式

[式中、 $R^1$  、 $R^2$  およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^8$  はアシルアミノ基を意味する]

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

[式中、R<sup>3 </sup>およびXはそれぞれ前と同じ意 味]

で表わされる化合物またはその塩を、式

【式中、R<sup>1</sup> は前と同じ意味】で装わされる化合物またはその塩と反応させて、式

【式中、 $R^1$  および $R^9$  はそれぞれ前と同じ意味】

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(以下余白)

9) 式

[式中、R<sup>S</sup> は前と同じ意味] で扱わされる化合物またはその塩を、式

[ 式中、 R <sup>1</sup> は前と同じ意味 ] で表わされる化合物またはその塩と反応させ エ ・★

【 式中、 R <sup>1</sup> および R <sup>3</sup> はそれぞれ前と同じ意 味 】

で表わされる化合物またはその塩を得るか、

10) 式

$$R^3 - CO - CO - CH_2 - X$$

11) 女

[ 式中、  $R^1$  、  $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ前と 同じ意味 ]

で変わされる化合物またはその塩を、式

$$H_2NOR^4$$

特徴とする前記製造法。

[ 玄中、 R <sup>4</sup> は前と同じ意味 ] で変わされる化合物またはその塩と反応させ て、玄

[式中、 $\mathbf{R}^1$ 、 $\mathbf{R}^2$ 、 $\mathbf{R}^3$  および $\mathbf{R}^4$  はそれぞ れ前と同じ意味] で変わされる化合物またはその塩を得ることを (8) 請求項(1)に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するりウマチ、腎炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療剤。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成9年(1997)6月3日

【公開番号】特開平3-68567

【公開日】平成3年(1991)3月25日

【年通号数】公開特許公報3-686

【出願番号】特願平2-208833

【国際特許分類第6版】

CO7D 277/40

A61K 31/425 AGA

31/44 ACA

31/505 ABE

ABG

ACV

CO7D 277/46

417/12

[FI]

CO7D 277/40 9283-4C

A61K 31/425 AGA 9454-4C

31/44 ACA

31/505 ABE

ABG

ACV

CO7D 277/46 9283-4C

417/12 9159-4C

# 手 稳 補 正 書(自発)

平成8年8月14日

特許疗長官 党 井 舟 光 驗

1. 事件の表示

平成2年特許顯第208833号

2. 補正をする者

特許出題人

大阪市中央区道作町 3 T 目 4 香 7 号 (5 2 4) 蘇沢東品工業株式会社

·代表者 醇山 朗

3、 植正の対象

明如書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の各欄

- 4、 値正の内着
- (1) 明細書の全文を別紙の通り訂正します。

ELL

道

しくは低級アルカンスルホニルアミノ書で医技されていてもよいフェニル基、 またはそれぞれ低級アルキル基、アミノ基、水酸基もしくはハロ(低級)アル キル基で登換されていてもよいピリジル基、ピリミジニル基、イミダンリル 基、チトランリル基またはチアジアンリル基である精末項(1)に記載の化合 物。

- (3) R<sup>1</sup> が水素原子である間求項(2)に記載の化合物。
- (4) R<sup>2</sup> が水素原子である箱水項(3)に記載の化合物。
- (5) AがーŞー (式中、mは0、1または2を意味する)である情求項(4)に記 (0)。

# 数の化合物。

- (6) R<sup>3</sup> がピリシル基、ピリミシニル基、イミデブリル基、テトラブリル基また はチアシアゾリル基である前求項(5)に記載の化合物。
- (7) 🕏

[式中、 ${\bf R}^1$  は水素原子、またはハロケン原子で置換されていてもよいアシル 蓋、 ${\bf R}^2$  は水素原子、低級アルキル基、トドロキシ(低級)アルキル基、ハロケン原子 またはカルボキシ苗、 ${\bf A} \underline{{\bf t}} \underline{{\bf -C}} \underline{{\bf -MR}^4}\underline{{\bf -C}}$ (式中、 ${\bf R}^4$  は低級アルキル基を怠味する)、 ${\bf -S}$  ー(式中、 ${\bf m}$  は  ${\bf 0}$ 、  ${\bf 1}$  または  ${\bf 2}$  を意味する)または  ${\bf C}$  の  ${\bf C}$ 

 $-CH_2S-$ (式中、mは0、1または2を意味する)、 $R^3$ はハロゲン原子、 (O)<sub>2</sub>

水酸基、低級アルコキシ幕、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置 換されていてもよいアリール基、または低級アルキル基、アミノ基、水酸基も しくはハロ(低級)アルキル帯で置換されていてもよい密案含有不飽和複案顕

#### 全文訂正明細督

1.発明の名称

チアゾール誘導体

2.特許請求の範囲

(1) 式:

- CH<sub>2</sub>S- (式中、mは 0、1または 2 を加味する) 、R<sup>3</sup>はハロゲン原子、 (O)<sub>n</sub>

水酸等、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置換されていてもよいアリール塔、または低級アルキル基、アミノ基、水酸酱もしくはハロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい簡素合有不飽和複葉環式基を意味する。但し、AがーS- (式中、mは0、1または3を意味する)

の場合には、R<sup>3</sup> は低級アルキル茶、アミノ茶、水茂基またはハロ (低級) ア ルキル茶で関接されていてもよい密素合有不飽和複素環式茶を意味する] で示 される化合物およびその医素として許等される塩。

(2) R<sup>1</sup> が水素限子、低級アルカノイル基、低級アルカンスルホニル基、または ハロゲン原子で置換されていてもよいペンソイル基、R<sup>3</sup> がハロゲン原子、水 東茶、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ苗も

式基を意味する。但し、Aが一S- (式中、mは0、1または2を意味する) (〇)<sub>n</sub>

の場合には、R<sup>3</sup> は低級アルキル基、アミノ基、水酸毒またはハロ(低級)ア ルキル基で置換されていてもよい資素含有不良和複素頂式基を意味する</u>] で示 される化合物またはその塩の製造法であって、

1) 式

[式中、 $\mathbf{R}^2$ 、 $\mathbf{R}^3$  およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 $\mathbf{R}^5$  はハロケン 原子で置換されていてもよいアシル器を意味する] で表わされる化合物またはその塩を、脱アシル化して、式

 $[ 式中、R^2 、R^3 およびAはそれぞれ前と同じ意味]$ で扱わされる化合物またはその塩を得るか、

2) 式

[式中、 ${f R}^1$  および ${f R}^2$  はそれぞれ前と同じ意味であり、 ${f X}$ はハロゲン原子、 ${f U}$ は  ${f 0}$  または  ${f 1}$  を  ${f 2}$  を  ${f 2}$  を  ${f 3}$  に

で表わされる化合物またはその塩を式

[式中、R<sup>3</sup> は前と同じ意味] で扱わされる化合物またはその塩と反応させて、式

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびむはそれぞれ前と関じ意味] で表わされる化合物またはその塩を得るか、

3) 玄

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  およびAはそれぞれ前と同じ意味] で表わされる化合物またはその塩を還元して、式

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ およびAはそれぞれ前と同じ意味] で扱わされる化合物またはその塩を得るか、

 $\{$ 式中、 ${\mathbf R}^1$ 、 ${\mathbf R}^2$ 、 ${\mathbf R}^3$  および ${\mathbf e}$ はそれぞれ前と同じ意味であり、 ${\mathbf n}$ は ${\mathbf o}$ ま たは1を食味する1

で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付して、式

[太中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup> およびAはそれぞれ前と同じ意味] で扱わされる化会物またはその塩を得るか、 7) 式

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  およびAはそれぞれ前と同じ意味] で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩 も、アシル化して、式

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  およびAはそれぞれ前と関じ意味であり、 $R^6$  はアシルア ミノ基を意味する]

で表わされる化合物またはその理を得るか、

æ (8

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および $R^3$  はそれぞれ前と同じ意味] で扱わされる化合物またはその塩を、式

H2NOR4

[式中、R<sup>4</sup> は前と同じ意味]

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  およびもはそれぞれ前と同じ意味であり、qは1ま たは2を意味する。但し、nが1の場合、qは2を意味する]で改わされる化 合物またはその塩を得るか、

[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  およびAはそれぞれ前と同じ意味] で表わされる化合物またはその塩をハロゲン化して、式

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、AおよびXはそれぞれ前と同じ意味] で扱わされる化合物またはその塩を得るか、

6) 式

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびAは、それぞれ的と同じ意味] で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および $R^4$  はそれぞれ前と同じ意味]

で殺わされる化合物またはその塩を得ることを特徴とする前配製造法。

(8) 請求項(1)に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するリウマ チ、腎炎、血小板減少症および抗腫瘍剤の投与による副作用の治療剤。

# 3.発明の詳細な説明

## 「麻像上の利用分野」

この発明は、下記一般式[1]で示される、リウマチ、腎炎、血小板減少症およ び扰撃事剤の投与による副作用の治療に有用なチアゾール誘導体に関するもので あり、医療の分野で利用される。

## 「従来の技術]

心疾患および損傷の治療に有用なある種のチアゾール誘導体が、特別昭59-193 878号公報に記載されている。

## [発明が解決しようとする課題]

本発明は、新規なチアゾール誘導体が、上記特開昭59-193878号公報に記載さ れていない新規なリウマチ、腎炎、血小板減少能および抗腫瘍剤の投与による副 作用の拾採剤として有用であることを示すものである。

# [問題を解決するための手段]

この発明の目的とするチアゾール誘導体は新規であり、次の一般式[1]で示さ

[式中、R<sup>1</sup> は水素原子、またはハロゲン原子で置換されていてもよいアシル 基、R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、ハロ ゲン原子またはカルホキシ苺、Aは $-C(=NCR^4)-$ (式中、 $R^4$  は低級アルキ ル基を意味する)、-5- (式中、inは0、1または2を意味する) または

(4)

-CH $_2$ S-(式中、mは 0 、 1 または 2 を意味する)、  $R^3$ はハロゲン原子、( $\tilde{O}$ )。

水酸苗、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基もしくはアシルアミノ基で置 換されていてもよいアリール幕、または低級アルキル基、アミノ茲、水酸基も しくはハロ(低級)アルキル基で資装されていてもよい宣素合有不飽和複素環 式基を意味する。但し、Aか- $\mathop{\mathrm{S}}\limits_{1}$  -(式中、 $\mathop{\mathrm{mtd}}\limits_{0}$  0 、 1 または 2 を意味する)

の場合には、 $R^3$  は低級アルキル基、アミノ基、水酸基またはハロ(低級)ア ルキル基で置換されていてもよい窒素含有不飽和複素環式基を意味する]。 この発明の目的化合物[1]は下配製造法により製造することができる。

## 製造法2

# 製造法 5

# 製造法 6

## 製章法 7

 $\{$ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  およびAはそれぞれ前と同じ意味であり、 $R^5$ はハロゲン原子で世後されていてもよいアシル基、R<sup>6</sup> はアシルアミノ基、Xは ハロゲン原子、 &は Oまたは1、 nは Oまたは1、 qは1または2を意味する。 但し、nが1の場合、qは3である。]

原料化合物 [II] の一部のものは、下記に示す製造法により製造することができる。

製造法A

[式中、 $\mathbb{R}^1$  および又はそれぞれ前と同じ意味であり、 $\mathbb{R}^7$  は低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]

この明細常の以上の記載ならびに以下の記載において、この発明の範囲に含まれる圏々の定義の適当な例ならびに説明を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特に断りのない限り、炭素原子1ないし6個を意味する。

「低級アルキル菌」の適当な例としては、直頭伏または分枚頭状のもの、例えば、メチル基、エチル基、プロビル基、イソプロビル基、ブナル基、イソプチル基、第3級プチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

「ヒドロキシ (低級) アルキル基」および「ハロ (低級) アルキル基」における「低級アルキル」部分の適当な例としては、先に例示したものを挙げることができる。

「ハロ (低級) アルキル基」の適当な例としては、『モノハロ (低級) アルキル基」 (例えば、クロロメチル基、プロモメチル基、フルオロメチル基など) 、「ジハロ (低級) アルキル基」 (例えば、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基など) および「トリハロ (低級) アルキル基」 (例えば、トリクロロメチル基、トリプロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など) などが提げられる。

「係級アルコキシ基」の適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソプロポキシ基、オリアトキシ基、第三級プトキシ基、ペンチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ペンチルオキシ基、

「ハロゲン原子」の適当な例としては、ファ菜、塩素、臭素およびヨウ素が挙 げられる。

ましい複葉環式基としては、窒素原子を1ないし4個含む3ないし6員の不飽和 復憲単環式基、例えば、ピロリル基、ピロリニル基、イミダブリル基、ピラブリ ル基、ピリシル基、ピリミシニル基、ピラシニル基、ピリダジニル基、トリアゾ リル基 (例えば、4日-1,2,4-トリアゾリル基、1日-1,2,3-トリアゾ リル苺、2H-1,2,3-トリアゾリル基など)、テトラゾリル茲(例えば、1 Hーテトラゾリル基、2Hーテトラゾリル基など)など、窒素原子を1ないし5 個含む不飽和縮合複素環式基、例えば、インドリル基、イソインドリル基、イン ドリシニル基、ペンズイミダブリル基、キノリル基、イソギノリル基、インダブ リル基、ペンソトリアソリル基、テトラソロビリダジニル基(例えば、テトラゾ ロ [1,5-b]ピリダジニル基など) など、酸素原子を1ないし2個および窒素 原子を1ないし3個会む3ないし6員の不飲和결素単原式基、例えば、オキサゾ リル基、イソキサゾリル基、オキサシアゾリル基 (例えば、1,2,4ーオキサジ アゾリル益、1,3,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基な と)など、農業原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし3個含む不飽和捻 **企復素環式基(例えば、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基な** と)、破黄原子を1ないし2個および窒素原子を1ないし8個合む8ないし6員 の不飽和複素単環式基、例えば、チアソリル券、チアジアゾリル基(例えば、 1.2.4ーチアシアソリル払、1.3.4ーチアシアソリル基、1.2.5ーチアシ アゾリル基など)など、硫黄原子を1ないし8個および窓家原子を1ないし3個 合む不飽和総合複素環式基、例えば、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリ ル基など)などが挙げられる。

上記「<u>密素含有不飽和複素</u>環式基」は、低級アルキル基、アミノ基、水健基またはハロ(低級)アルキル基で依領されていてもよい。

目的化合物 [ I ] の協築として許容される塩の適当な例としては、個用の無毒性の塩であって、具体的には有機酸との塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリアルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ペンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、無機酸との塩(例えば、塩酸塩、臭化木薬酸塩、砂燥塩、リン酸塩など)、アミノ酸(例えば、アルギニン、グルタミン酸、オルニチンなど)との塩、金属塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム

「アリール苺」の適当な例としては、フェニル苺、トリル苺、キシリル苺、ク メニル苺、ナフチル苺などが挙げられる。

上記「アリール茶」は、ハロゲン原子、水酸盐、低級アルコキシ券、ニトロ 蒸、アミノ苦またはアシルアミノ益で置換されていてもよい。

「アシル基」の適当な例としては、脂肪族アシル基、 男香族アシル基および芳 香族基礎換脂肪族アシル基が挙げられる。

脂肪族アシル益としては、鉱和または不飽和、お頭状または森状のもの、例えば、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アチリル基、イソプチリル基、パレリル番、イソパレリル基、ピパロイル基、ヘキサノイル基など)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、第3級プトキシカルボニル基など)、低級アルカンスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ブロパンスルホニル基、ブクンスルホニル基、ベンタンスルホニル基、ブロパンスルホニル基、ブクンスルホニル基、バクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基など)、低級アルケノイル基(例えば、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基など)、カルバモイル基などが挙げられる。

芳香族アシル描としては、アロイル若(例えば、ペンゾイル茲、トルオイル 茲、キシロイル拍など)などが挙げられる。

芳香族基限検閲筋族アシル基としては、アル (低級) アルカノイル基、例えば、フェニル (低級) アルカノイル基 (例えば、フェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基、フェニルへキサノイル基など)、アル (低級) アルコキシカルボニル基 (例えば、ペンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基など)、フェノキシプロピオニル 基など) などが挙げられる。

「アシルアミノ港」における「アシル」部分の道当な例としては、先に例示したものを挙げることができる。

「魔禽合有不飽和複葉環式基」の適当な例としては、窒素原子を少なくとも1 個合むものであって、単環太複素環式基準なは多環式複葉環式基が挙げられ、好

塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシ ウム塩など)など、アンモニウム塩、有殻塩基との塩(例えば、トリメチルアミ ン塩、トリエチルアミン塩、ビリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン 塩、N,N' - ジベンジルエチレンジアミン塩など)などが挙げられる。

なお、化合物[I]~[I]、化合物[I]~[[8]および化合物[I対も化合物 [I]の範囲に包含されるので、これら化合物の塩の適当な例としては、前記目的 化合物[I]で例示したものを参照することができる。

目的化合物[I]またはその塩の製造法を次に鮮細に説明する。

## 製造法1

目的化合物 [16] またはその塩は、化合物 [14] またはその塩の以アシル化によって製造することができる。

この脱アシル化反応の適当な方法としては、加水分解などの慎用の方法が挙げ られる。

加水分解は酸の存在下に行うことが好ましい。

適当な酸としては、無機の酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸など)、有模の酸(例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ペンセンスルホン酸、pートルエンスルホン酸など)、酸性イオン交換協助などが挙げられる。この反応にトリフルオロ酢酸およびpートルエンスルホン酸などの有機の酸を用いる場合、陽イオン捕捉剤(例えば、アニソールなど)の存在下で反応を行うことが好ましい。

この加水分解に適した酸は、以際すべきアシル基の種類に応じて選択することができる。

加水分解は、通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、第3級ブチルアルコール、 チトラヒドロフラン、N.N-ジメチルボルムアミド、ジオキサン、それらの混合物など反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。また、制配腹が確状の場合、それらは斑媒としても用いることができる。

この加水分解の反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、弦温または加熱下 で反応は行われる。 この製造法において、原料化合物[Is]またはその塩がR<sup>8</sup> としてアシルアミ ノ基を持つ場合。この必らまたアミノ法に変換される。

#### **反赶扶 2**

目的化合物 [I c]またはその塩は、化合物 [II]またはその塩を、化合物 [II]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物 [II]および [II]の適当な塩としては、日的化合物 [I]の塩基との塩で例 示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、通常、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフ ラン、シオキサン、シメチルホルムアミド、その他反応に極影響を及ばさない有 特徴値などの接越中で行われる。

化合物[四]を遊走形でこの反応に用いる場合、慣用の塩塩、例えば、水素化アルカリ金属(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、水素化アルカリ土類金属(例えば、水素化カルシウム、水素化マグネシウムなど)、水酸化アルカリ金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、ファ化アルカリ金属(例えば、ファ化カリウム、ファ化セシウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第3級プトキシドなど)、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ピコリン、1.5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン-5などの存在下で行うことが好ましい。

反応進度は特に限定されず、通常、室温、冷却、加温または加熱下で反応は行われる。

#### 製造法3

目的化合物 [Ie] またはその塩は、化合物 [Ie] またはその塩を煮元反応に付すことにより製造することができる。

湿元は、僕用の方法、すなわち、化学過元または接触避元により行うことがで

またはスルフィニル基をスルホニル基に酸化することのできる慣用の酸化剤を用いて傾用の方法によって行うことができる。

これら酸化剤の適当な例としては、無機の過度またはその塩(例えば、過ヨウ 素酸、過硫酸など)またはそれらのナトリウムおよびカリウム塩、有機の過度ま たはその塩(例えば、過去息香酸、3-クロロ過去息香酸、過ギ酸、過酢酸、ク ロロ過酢酸、トリフルオロ過酢酸など、またはそれらのナトリウムまたはカリウ ム塩など)、オソン、過酸化水素、尿薬一過酸化水素などが挙げられる。

この反応は、周期存表の第Vb族またはVb族金属を含む化合物、例えば、タングステン酸、モリブデン酸、パナジン酸などまたはそれらのアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウムなど)またはアンモニウムなどとの塩、あるいは五酸化パナジウムなどの存在下で行うことが望ましい。

この酸化反応は、通常、水、酥酸、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N、N - ジメチルホルムアミド、その他この反応に函影響を及ぼさない客様中で行われる。

反応温度は特に限定されず、通常、盗温または冷却下で反応は行われる。 配表注:5

目的化合物[Ik]またはその塩は、化合物[Ij]またはその塩をハロゲン化することにより製造することができる。

この反応におけるハロゲン化剤の適当な例としては、慣用のもの、例えば、ハロゲン(例えば、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化スルフリル(例えば、塩化スルフリル、臭化スルフリルなど)、N-ハロスタシンイミド(例えば、N-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミドなど)、過ハロゲン化ハロゲン化水素酸ピリジニウム(例えば、過臭化臭酸ピリジニウム、過塩化塩酸ピリジニウムなど)、過ハロゲン化四限アンモニウム(例えば、過臭化フェニルトリメテルアンモニウムなど)、ω-トリハロアセトフエノン(例えば、ω-トリプロモアセトフエノンなど)、臭化甲二詞または臭化カリウム、オキシ塩化センンなどが学げられる。これらのハロゲン化剤は、使用する原料化合物[1]の種類に応じて選択することができる。

8 5.

化学悉元に用いられる基元剤の適当な例としては、金属(例えば、スズ、更 鋭、数など) と塩化アンモニウムまたは塩菇(例えば、アンモニア、水酸化ナト リウムなど) との組合せ、金属(例えば、スズ、亜鉛、鉄など) または金融化合 物 (例えば、塩化クロム、塩化第一スズ、酢酸クロムなど) と有機または新機の 酸 (例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ母酸、ロートルエンスル ホン酸、塩酸、臭化水素酸など) との組合せ、水素化ホウ素アルカリ金属(例え ば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムな ど)、水素化シアノホウ素アルカリ金属(例えば、水素化シアノホウ素ナトリウ ムなど)、水素化アルミニウムアルカリ金属(例えば、水素化アルミニウムリチ ウムなど) などが挙げられる。

接触還元に用いられる触媒の適当を例としては、慣用のもの、例えば、白金敏 鍱 (例えば、白金板、白金梅乳、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線な ど)、パラジウム触媒 (例えば、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウムー破酸パリウム、パラジウムー吸酸パリウムなど)、ニッケル触媒 (例えば、 還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒 (例えば、 還元コパルト、ラネーコパルトなど)、鉄触媒(例えば、還元鉄、ラネー鉄な と)、例触媒 (例えば、還元纲、ラネー纲、ウルマン例など)などが挙げられ る。

この製造法における超元は、通常、水、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど)、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、その他反応に悪影響を及ばさない有優溶解、またはそれらの促合物などの溶媒中で行われる。前記還元剤が液状の場合は溶媒としても用いることができる。

反応は、冷却ないし加温または加熱下で行うことが好ましい。

#### 製造出4

目的化合物[Ig]またはその塩は、化合物[If]またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

この製造法における酸化は、チオ基セスルフィニル基またはスルホニル基に、

この反応は、通常、クロロホルム、塩化メチレン、固塩化炭素、即康、ハロゲン化水素(倒えば、臭化水素、塩化水素など)と酢酸との混合物、水、ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶膜中で行われる。

灰地温度は特に限定されず、通常、特知下、重温または加温ないし加熱下で次 節は行われる。

## 製造法6

目的化合物[Is]またはその塩は、化合物[Ib]またはそのアミノ基における以 広性誘導体またはその塩セ、アシル化することにより製造することができる。

化合物 [I b] のアミノ基における反応性時導体の適当な例としては、アミド化に用いられる慣用のもの、例えば、化合物 [I b] とカルポニル化合物との反応によって生成したシッフ塩素型のイミノ化合物またはそのエナミン型互変異性体、化合物 [I b] とトリメチルシリルアセトアミド、ピス (トリメチルシリル) アセトアミドなどのシリル化合物との反応によって生成したシリル誘導体、化合物 [I b] と三塩化例またはホスゲンとの反応によって生成した誘導体などが挙げられる。

この反応に用いられるアシル化剤の適当な例としては、有機の酸、例えば、ア ルカン酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸など)、ハロゲン原子を有してい てもよいアレンカルボン酸(例えば、安息智識、トルエンカルボン酸など)、低 級アルカンスルホン酸(例えば、メタンスルホン酸など)、ハロゲン原子を有し ていてもよいアリルイソシアネート(例えば、フェニルイソシアネートなど)お よびそれらの反応性誘導体が挙げられる。

反応性誘導体の適当な例としては、慣用のもの、例えば、酸ハライド (例えば、酸塩化物、酸臭化物など)、酸アシド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。アシル化剤として遊聴酸を用いる場合、アシル化反応は、N.N' ーンシクロヘキシルカルボジイミドなどの慣用の統合剤の存在下に行うことが留ましい。

この反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、クロロホルム、シオキサン、ビ リシン、塩化メチレン、N.Nーシメチルホルムアミドなど、反応に悪影響を及 ほさない溶媒中で行われる。 反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

### 製造法7

目的化合物[1 0] またはその塩は、化合物[1e]またはそのアミノ基における 反応性熱導体またはその塩をアシル化することによって製造することができる。

アミノ基における反応性跡跡体の適当な例としては、製造法6で例示したもの を参照することができる。

この反応は、製造法6と実質的に関様に行われるので、この反応の反応機式および反応条件(例えば、アシル化剤、溶媒、反応温度など)は製造法6で説明したものを参照することができる。

#### 製品法8

目的化合物 [Tp]またはその塩は、化合物 [II]またはその塩を、ヒドロキシルアミン誘導体 [Ti]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

ヒドロキシルアミン病導体 [77]の塩の適当な例としては、ハロゲン化水素酸塩 (例えば、塩酸塩など) が挙げられる。

この反応は、通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロ パノールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、N,Nージメ チルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、その他反応に悪影響を及ぼさない有 機溶媒などの使用の溶媒中で行われる。化合物[M]が弦体の場合、溶媒として用 いることもできる。

反応退度は特に限定されず、冷却ないし加速または加熱下で反応は行われる。 原料化合物[II]の中の化合物[II']またはその選の関連法も次に群相に説明する。

#### 製造法A

化合物[II] | またはその塩は、化合物[III] またはその塩を、ハロゲン化することにより製造することができる。

化合物 [II'] および [団] の塩の道当な例としては、目的化合物 [I] で例示したのと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法5と実質的に同様に行われるので、この反応の反応機式および反応条件(例えば、ハロゲン化剤、溶圧、反応保度など)は製造法5で採用

に溶解し、フロイントの完全アジュバント (CFA) に乳化した。このCFAに乳化したタイプ II コラーゲン125ggをマウスの尾根部に皮内投与し初回抗原刺激した。 同じ方法で21日後に誘発した。誘発日から薬物を1日1回8 週頭経口投与し、週 1回、関節炎の内限症状を検査した。薬物の効果を判定するために関節炎指数を 用いた。 関節炎損数は各肢に0-3の重症度限点を与え、関節賦限と紅斑(1 点)、日に見える関節障害(2点)、認めうる関節強直(3点)とし、四肢の点 数を合計して得た。

## 結果:

化合物	用量 (或/kg)	抑飼率 (%)
实施例11	100	51
实施例14	100	57
卖施例15	100	35
实施例18	100	44
实施例21	100	31
抗肾炎作用		

<u>試験 2</u> 慢性GVII反応(腎炎)に対する効果

## 方法:

結果:

6 通節の峰(578L/6×DBA/2)F<sub>1</sub>とDBA/2マウスを使用した。対容主移 種片(GVH)反応は(578L/6×DBA/2)F<sub>1</sub>マウスにDBA/2 牌細胞を5日間 の関隔をおいて2回注射して参超させた。1回の注射には5×10<sup>7</sup>個の細胞が含 まれていた。2回日の細胞注射後3日目から、異物を1日1回8週間経口投与した。腎疾患の判定のため、最終細胞注射後8週日に蛋白尿を測定した。尿中血滑 アルブミン環度はウサギ抗マウス血滑アルブミン抗血滑を用いて一元免疫拡散法 で制定した。各群10匹のマウスを用いた。化合物の抗腎炎作用は尿中アルブミンの抑制率で表わした。 したものを参照することができる。

目的化合物 [1] およびその医薬として酢なされる塩を治療目的に投与する場合、飲料、細粒料、短粒料、鏡剤、糖液酸、マイクロカブセル料、カブセル剤、坐剤、液剤、最調剤、乳剤、ショップなどの慣用の医薬組成物の形で使用される。必要な場合、増量剤ないし期限剤(例えば、ショ増、乳態、デンプン、結晶性セルロース、低度使度ドロキシブロビルセルロース、合成味酸アルミニウムなど)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシブロビルセルロース、ドリプロビルピロリドン、ポリピニルピロリドン、セラチン、アラビアゴム、ポリプロビルピロリドン、ポリピニルピロリドン、セラチン、アラビアゴム、ポリプロビルングリコールなど)、著色剤、甘味剤、褐沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムなど)などを前む組成物に加えることができる。

この発明の前記組成物の投与量は、患者の年令、体重、症状などに応じて増減するが、一般には、経口投与の場合、目的化合物[1]またはその塩として1元ないし1g、望ましくは10元ないし100元の一日量を1ないし3分割して投与される。 典型的な単位投与量としては、5元、10元、20元、50元、100元などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

### [発明の効果]

この発明の目的化合物およびその医薬として許容される塩は、リウマチ(例えば、リウマチ性関節灸など)、腎炎、血小板減少症 [例えば、特発性血小板減少性紫斑病、抗臓瘍剤(例えば、マイトマイシンCなど)の 動作用による血小板減少症など)、腫瘍、抗腫瘍剤の換与による副作用(例えば、体重の減少など)などの治療および予防に有用である。

以下に、目的化合物[1]の有用性を示すため、目的化合物[1]の抗リウマチ作用、抗腎炎作用、血小板飲増加作用、および抗腫抑制の投与による副作用に対する軽減作用を説明する。

#### **筑リウマナ作用**

各群10匹の雄性DBA/1マウスを用いた。タイプIIウシコラーゲンを0.1M酢酸

化合物	投与量 (ng/kg)	尿中アルブミン 抑制率(%)	
夹施例11	100	96	
实施例14	100	90	
实施例15	100	98	
实施例18	100	70	
实施例20	100	74	
英施例21	100	78	

## 血小板数增加作用

<u>試験3</u> マイトマイシンCによって減少した血小板数に対する増加効果 方柱:

試験化合物を6-7 理動の機性ddyマウスに、1日1回5日間経口投与した。 動物は1群10匹として用いた。マイトマイシンC(以後がMCという)を3.2mg/kg の用量で試験化合物の初回投与後0、2、4日目にマウスに静脈内投与した。試 験化合物の最終投与後5日目にマウスの腹脳叢から採血し、自動血液分析計で血 小板数を数えた。各群の血小板数は試験化合物非投与群の血小板数に対する百分 率として計算した。

# 箱果:

化合物	数与量	血小板数(%)	
実施例8	32	164	
实施例 9	32	150	
实施例15	32	184	
实施例16	32	154	
实施例18	32	210	
实施例42	32	135	

# 抗腫瘍剤の投与による副作用に対する軽減作用

<u>試験 4</u> 場C投与によって減少した体重の回復効果 方法:

試験化合物を6-7週前の維性ddyマウスに1日1回5日間経口技与した。動

物は1群10匹として用いた。3.2mg/kgのkkCを、試験化合物の初回投与後0、 2、4日耳にマウスに静脈内投与した。マウスの体重を、試験化合物の初回投与の0月日と8月日に知定した。

上配のMMCのみを投与した試験化合物非投与群の体重を同様に、0日目と8日 目に観定し、対照とした。

#### 结果:

	試験化食物	体 组 (g)	
	の投与量(以上)	088	888
NHCと実施例 15の化合物投 与	100	32.7	31.1
WMCと実施例 16の化合物投 今	100	32.6	31.1
WMCと実施例 42の化合物投 与	100	32.6	30.2
MMC投与(飲 級化合物の投 与なし)	_	32.6	28. 6

(10匹の平均)

を护取し、エチルエーテルで洗浄像、減圧下に乾燥して、2-アミノー5-ブロ モー4-メチルチアゾール塩酸塩 (4.1g、収車:89.1%) を得る。

政点: 175~178℃ (分解)

IR (39==4): 3200, 2500-2700, 1635 cm<sup>-1</sup>

NMR (DHSO-d<sub>G</sub>, 200MHz, ppm) : 2.14 (3H, s), 8.90 (3H, br s)

Mass: M\*3 195, M\*2 195, M\*1 194, M 193, a/e 192, 191, 149, 123, 113 参考例1

8 ーアセトアミドー5ー (2.4ージフルオロフェニルチオ) チアゾール (14.8g) をエタノール (150ml) と温塩酸 (15ml) の混合物に加え、これを撹拌下1.5時間返放する。反応混合物を叙圧濃縮し、残塩を水に溶解する。溶液を水冷捻 押下水酸化ナトリウム水溶液で四12に調整する。混合物を耐度エチルで抽出し、水洗後、破酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧濃縮して固彩物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル、230-400メッシュ、半井:300g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (100:1) で溶出する。目的化合物を含む四分を合わせ、減圧範固して、2ーアミノー5ー(2,4ージフルオロフェニルチオ) チアゾール (6.20g、収率:49.6%) を得る。

**融点: 116-117℃** 

IR (/9y=#): 3410, 3090, 1625, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm): 7.07-7.76 (6H, m)

Mass : M+2 246. H 244, m/e 157

# 多老例2

2 ーアセチルアミノー5 - (4ーメトキシフェニルチオ) チアゾール (1.7 g) モエタノール (40ml) と6 N塩酸 (6 ml) の退合物に加え、これを指揮下4時間退硫する。反応混合物を線上環線し、残液を水に溶解する。溶液を冷却下水酸化ナトリウム水溶液でPHIOに調整する。初出物を炉取し、水洗砂、エタノールから再結晶して、2 ーアミノー5 - (4ーメトキシフェニルチオ) チアゾール (1.25g、収率:86.8%) を得る。

融点: 119-120℃

以下に、本発明を製造例および実施例によりさらに詳細に説明する。

#### 型基例1

2-アセチルアミノー4-ヒドロキシメチルチアゾール (7.0g) とN-クロロスクシンイミド (6.5g) の酢酸 (70al) 中限合物を撹拌で40℃で3.5時回加熱する。反応混合物を減圧機縮し、残造に関数水素ナトリウム水溶液を加える。混合物をが酸エチルとテトラヒドロフランの混合物 (1:1) で抽出し、水洗後、疣破マグネンウムで乾燥する。溶媒を減圧倒立し、残造をイソプロビルエーテルで粉末化する。 折出物を炉取し、イソプロビルエーテルで粉冷後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノー5-クロロー4-ヒドロキシメチルチアゾール (7.3g、収率:78.5%) を得る。

**副点: 145-146℃** 

IR (37+-\*): 3150, 1690, 1550, 1285 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm) : 2.17 (3H, s), 4.17 (2H, d, J-5Hz), 5.17

(IB. t. J=5Hz)

Mass: M\*2 208, M\*1 207, M 208, m/e 164, 147, 135

#### 製造例2

2-アミノー 4-メチルチアゾール塩酸塩(1.5g)とN-クロロスクシンイミド (1.6g) の酢酸 (15ol) 中混合物を指押下40℃で5.5時間加熱する。反応混合物を水水に注ぎ、溶液を放験水需ナトリウムでは8.5に調整する。混合物をテトラヒドロフランと昏酸エチルの混合物 (1:1) で抽出し、熱和食塩水で洗浄後、破酸マグキシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、2-アミノー5-クロロー4-ノチルチアゾール (1.4g、収率:94.6%、油状物)を得る。

MHR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm) : 2.09 (3H, s), 7.00 (2H, br s)

Mass : M<sup>+2</sup> 150. M<sup>+1</sup> 149, M 148, m/e 133, 113, 99

### 製造所3

2 - アミノー 4 - メチルチアゾール塩酸塩(3.0g)の酢酸 (20ml) 溶液に、N - プロモスクシンイミド (4.0g) を撹拌下室温で一度に加える。混合物を室温 で1.5時間撹拌し、反応退合物をイソプロピルエーテルに水冷下に注ぐ。折出物

IR (19:--4): 3400, 3275, 3100, 1635, 1595, 1520, 1460, 1240 cm<sup>-1</sup>
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, DCm): 3.73 (3H.s). 6.91 (2H.d.J-SHz). 7.17 (1H.s).

7.21 (2H. d. I=9Hz), 7.39 (2H. s)

Mass: N+1 239, N 238, n/e 206, 196, 151

## 实施例1

2-アミノー4-(4-アミノベンゾイル) チアゾール (6g) と塩酸メトキサミン (13g) のメタノール (800ml) 中部合物を、室温で16時間授件する。反応返合物を減圧機能し、残液に水を加える。溶液を水冷下10%供酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に調整する。析出物を严取し、水洗後、エタノールから再結品して、2-アミノー4-[(4-アミノフェニル) メトキシイミノメチル] チアブール (4.9g、収率:72.1%) を得る。

融点: 181-183℃

IR (19:-4): 3350, 3100, 1605, 1510, 1380 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSD-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm) : 3.73 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.46 (2H, d, J=9Hz),

6.95(1H.s). 7.00 (2H.d.J=9Hz)

Mass: M<sup>+1</sup> 249, M 248, m/e 217, 203

## 实施例2

2 - アセチルアミノー4 - クロロメチルチアゾール(1.9g)、4 - 二トロチオフェノール(1.6g)および炭酸カリウム(2.0g)のN、N - ジメチルホルムアミド(50ml) 中退合物を、投拝下100℃で3時間加船する。反応混合物を検圧混縮し、残盗を水で粉末化する。折出物を押取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アセチルアミノー4 - (4 - 二トロフェニルチオメチル)チアゾール(2.95g、収率:95.5%)を得る。

融点: 165-166℃

IR (19+-4) = 3150, 1655, 1595, 1545, 1500, 1335, 1290 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm): 2.17 (3H.s), 4.67 (2H.s), 7.15 (1H.s), 7.60

(ZH, d. J=8Hz). 8.17 (ZH, d. J=8Hz)

Mass: M<sup>+1</sup> 310, M 309, m/e 257, 246, 155, 124, 113 ж.М.Ф.3

2-アセチルアミノー4- (4-ニトロフェニルチオメチル) チアゾール (11g) と型化アンモニウム (2g) をテトラヒドロフラン (200al)、エタノール (200al) および水 (100al) の混合物に加え、これに供替 (17g) を控許下80でで満下する。混合物を撹拌下3時間湿漉する。反応混合物を吸引炉造し、炉液を減圧退縮後、残渣を水で粉末化する。初出物を扩取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アセチルアミノー4- (4-アミノフェニルチオメチル) チアゾール (9.3g、収率:93.6%) を付る。

IR (###-#): 3400, 3250, 3150, 1690, 1545, 1370, 1220 cm<sup>-1</sup>
NNR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90NHZ, ppm): 2.10 (3H. s). 3.90 (2H. s). 5.20 (2H. s). 6.50
(2H. d. J=8Hs). 6.70 (1H. s). 7.05 (2H. d. J=8Hs). 12.10 (1H. s)

Mass : M<sup>+1</sup> 280. N 279. m/e 236, 220, 216, 205

#### 实施例4

2 - アセチルアミノー4 - (4-アミノフェニルチオメチル) チアソール (9. 0g) の酢酸エチル (300al) 溶液に3 - クロロ過安息香酸(17g) を投持下5 でで 領下する。混合物を監理で16時間保行する。反応混合物を逆段水裏ナトリウム水 溶液で洗浄し、破酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧出去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:300g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールのほ合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む回分を合わせ、減圧濃糖して、2-アセチルアミノ-4-(4-アミノフェニルスルホニルメチル) チアソール (4.55g、収率:48.5%) ま倒る。

**益点: 135-137C** 

IR (19:-+): 3450, 3350, 3200, 1680, 1635, 1595, 1550, 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>G</sub>, 60MBZ, ppm): 2.17 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.17 (2H, s), 6.63 (2H, d, J-8Hz), 6.90 (1H, s), 7.35 (2H, d, J-8Hz)

を推押下2時間超減する。反応混合物を吸引が過し、 伊液を減圧機能する。 残液をテトラヒドロフランと即度エチルの組合物 (1:1) で抽出し、錦和食塩水で 使待後、破酸マグネシウムで乾燥する。 超媒を減圧留去し、 残液をクロロホルム で粉末化する。 析出物を押取し、エーテルで洗停後、減圧下に乾燥して、 2-ア ミノー4-(4-アミノフェニルチオメチル) チアゾール (10.50g、収率:73.0%) を得る。

動点: 130-1320

IR ( $\mu_{7}$ ,- $\phi$ ): 3425, 3350, 1630, 1605, 1595, 1535, 1495, 1440, 1380. 1340, 1280 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHZ, ppm): 3.70 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.10 (1H, s), 6.45 (2H, d, J=9Hz), 6.83 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=9Hz)

Mass : N+1 238, N 237, n/e 204, 124, 113

# 实施例8

2 ーアミノー 4 ー (4 ーアミノフェニルチオメチル) チアゾール (5.1g) を ジクロロメタン (200ml) と N, N ージメチルホルムアミド (10ml) の混合物に浴 解し、これに 3 ークロロ過安息特徴 (4.9g) のジクロロメタン (100ml) 溶液を 複件下 5 でで摘下する。混合物を 5 でで1.5時間程介する。折山物を卸取し、酢 酸エチルで携件後、級圧下に乾燥して固彫物を持る。これをエタノールから再結 品して、2 ーアミノー4 ー (4 ーアミノフェニルスルフィニルメチル) チアゾー ル (4.70g、収率:86.3%) を得る。

IR (/>\*->): 3350-3100, 1620, 1600, 1500, 1380, 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-4g. 60MHZ, ppm) : 3.87 (2H.s), 6.27 (2H.s), 6.67 (2H.d. J-9Hz),

7.00 (2H, s), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.67 (1H, s)

 ${\tt Mass}: {\tt M}^{+1}$  254. H 253, m/e 237, 205, 156, 139

# 实施例 9

8 - アミノー4ー(4- アミノフェニルスルフィニルメチル)チアゾール(2. 8g)のN.Nージメチルホルムアミド(30al)榕椋に3- クロロ過安息香酸(2.6

### 実施例5

3 - ナセチルアミノー4ー (4-アミノフェニルスルホニルメチル) チアゾール (4.8 g) を貯設 (35 ml) と 6 N塩酸 (10 ml) の混合物に溶解し、この溶液を接押下2.5時間通流する。反応混合物を氷水中に注ぎ、溶液を撹拌下10%炭酸水素ナトリウム水溶液でpHB.0に調整する。折出物をデ取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノー4ー (4-アミノフェニルスルホニルメチル) チアゾール (2.50 g、収率:60.2%) を得る。

融点: 203-205℃ (分解)

IR (#9.-\*): 3450, 3350, 1630, 1595, 1530, 1380 cm<sup>-1</sup>

NMR (DHSO-d<sub>G</sub>, 60MHZ, ppa) : 4,20 (28.s), 6,03 (21,s), 6,27 (1H,s), 6.57 (2H,d,J-8Hz), 6,85 (2H,s), 7,33 (2H,d,J-8Hz)

Mass : N 269. m/e 205, 162, 140, 113

#### 英施例 6

4ーニトロチオフェノール(9.3g)、2ーアミノー4ークロロメチルチア ゾール塩酸塩(11g)および炭酸カリウム(20g)のN,Nージメチルホルムア ミド(200ml)中混合物を、投井下85-90℃で5時間加熱する。反応混合物を絃 圧微輸し、残値を水で粉末化する。析出物を炉取し、水洗後、減圧下に乾燥し て、2ーアミノー4ー(4ーニトロフェニルチオメチル)チアゾール(15.80 g、収率:98.6%)を得る。

IR (57 a-4) : 3400, 3100, 1630, 1530, 1340 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60NHZ, ppm): 4.23 (2H. s). 6.60 (1H. s), 7.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J=9Hz). 8.20 (2H, d, J=9Hz)

Mass: M\*1 268, M 267, a/e 237, 177, 113

#### 实施例?

2-アミノー4-(4-二トロフェニルチオメチル) チアゾール (15g) と塩 化アンモニウム (2g) セテトラヒドロフラン (100ml)、エタノール (150ml) および水の混合物に加え、これに鉄粉 (15g) を推拝下80℃で油下する。 混合物

g)を投掉下5 でで滴下する。混合物を窒温で2 時間撹拌し、溶液を水水に注 ぐ。析出物を炉取じ、炭酸水業ナトリウム水溶液および水で換停後、採圧下に乾 繰して、2 - アミノー4 - (4 - アミノフェニルスルホニルメチル) チアゾール (2.85g、収率: 95.6%) を終る。

融点: 204-208℃ (分解)

IR (\$\psi\_\*\ni\ni\): 3375, 3275, 3150. 1615, 1595, 1295, 1140 cm<sup>-1</sup>

NNR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm): 4.30 (2H, s), 6.10 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8Hz), 6.95 (2H, s), 7.43 (2H, d, J=8Hz)

Mass : N 269. m/e 220. 205

## 実施例10

2 - アセチルアミノー5 - クロロチアゾール (5.3g)、4 - メルカプトピリシン (3.4g) および炭酸カリウムのN,N - シメチルホルムアミド (60ml) 中提合物を、採押下120℃で2.5時間加熱する。反応混合物を減圧機能し、浸道を水で粉末化する。折出物を扩取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アセチルアミノー5 - (4 - ピリシルチオ)チアゾール (6.3g、収率:83.7%)を得る。

1R (39,-\*): 3150, 1680, 1580, 1300 cm<sup>-1</sup>

NWR (DHSO- $d_{\rm G}$ , 90MHZ, ppm) : 2.23 (3H, s), 7.10 (2H, d, J=6Hz), 7.80 (1H, s),

8.40 (2H. d. J=6Hz), 11.90 (1H. br s)

## 実施例11

2 ーアセチルアミノー5 - (4 ーピリシルチオ)チアゾール(4.7g)、砂酸(35ml) および6 N塩酸(10ml)の混合物を、撹拌下2時間返院する。反応混合物を原圧温縮し、残破を水に溶解する。溶成を水冷下に炭酸水素ナトリウム水路液でpi8.5に調整する。折出物を伊取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 ーアミノー5 - (4 ーピリシルチオ)チアゾール(2.7g、収率:69.5%)を得る。

融点: 180-185℃ (分解)

IR (19+-A): 3270, 3150, 1630, 1580, 1380 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90MHZ, ppm): 7.13 (2H, d, J=6Hz), 7.30 (1H, s), 7.60 (2H, s),

(10)

8. 40 (2H. d. J=6Hs)

Mass: M+1 210, M 209, a/e 188, 150, 131, 99

#### 实施例12

2-アミノー5- (4-ビリジルチオ) チアゾール (4.0g) をクロロホルム (300ml) とN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物に加え、これに3-クロロ過安息音酸 (4.5g) のクロロホルム (100ml) 溶液を、撹拌下5でで滴下する。混合物を水冷下5でで25時間撹拌する。反応混合物を皮膚水煮ナトリウム水溶液および水で焼拌し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を終る。これをシリカゲル (シリカゲル60, 70-230メッシュ;メルク;250g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメナノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む弱分を合わせ、減圧接触して、2-アミノー5- (4-ビリジルスルフィニル)チアゾール (2.5g、収率:58.1%)

**基本: 193-195℃** 

IR (190-A): 3350. 3250. 1610. 1575, 1525, 1280, 1220 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-dg, 60MHZ, ppm) : 7.62 (2H, d, J=6Hz), 7.87 (1H, s), 7.97 (2H, s),

8. BO (2H. d. J+6Hz)

Mass : M 225, m/c 209, 177, 147, 131

#### 実施例1

2 ーアセチルアミノー5 ークロロチアソール (5.3g)、 2 ーメルカプトピリ ジン (3.5g) および放散カリウム (6.2g) のN.Nージメチルホルムアミド (5 0al) 中退合物を、提件下130℃で3.5時間加熱する。反応混合物を採圧温値し、 残液を水で粉末化する。折出物を炉取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 ーアセ チルアミノー5 ー (2 ーピリジルチオ)チアゾール (5.70g、収率:76.0%)を 召る。

勘点: 185~188℃ (分解)

IR (#7+-#): 3150, 1695, 1575, 1300, 1280, 1230 cm<sup>-1</sup>

IR (#V==>): 3300, 3150, 1630, 1575, 1270, 1225 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-de, 90MHZ, ppm): 7.40-7.60 (IH, m), 7.70 (IH, m), 7.73 (2H, m).

7.90-8.20 (2H.m), 8.60 (1H.m)

Mass : M 225, m/e 209, 147, 115

# 実施例16

2 - アミノ-5 - (2-ビリシルチオ) チアゾール (6.7g) のクロロホルム (450al) 溶液に、3 - クロロ過安息音酸 (15g) のクロロホルム (100al) 溶液 を、投梓下5℃で簡下する。混合物を監温で16時間撹拌する。反応混合物を決験 水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧栄力して、2-アミノ-5-(2-ビリシルスルホニル) チアゾール (2.2g、収率:33%) を得る。

融点: 178-182℃ (分解)

IR (/9e-A): 3375, 3300, 3150, 1645, 1610, 1525, 1320, 1220  ${\rm cm}^{-1}$ 

NMR (DMSO-dg, 60MHZ, ppm): 7.55-7.80 (2H, m), 8.00-8.30 (4H, m), 8.77

(1H, n)

Mass: W<sup>+1</sup> 242, W 241, m/e 177, 156, 135

# 实施例17

2 - アセトアミドー6 - クロロチアゾール(14.3g)、2 - メルカプトビリミシン(10g)および無水炭酸カリウム(22.4g)のN. N - ジメチルホルムアミド(280ml)中退合物を、150℃で1時間撹拌する。反応混合物を水冷撹拌下水に注ぐ。混合物を静設エチルで抽出し、水洗後、強敵マグネシウムで乾燥する。存機順を減圧領線して固形物を得る。これを水で粉末化して折出物を呼取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アセトアミドー5 - (2 - ビリミシニルチオ)チアゾール(12.30g、以率:60.2%)を得る。

融点: 225°C (分解)

IR (>>:-\*): 3170. 1649. 1555. 1310 ca<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm) : 2.20 (8H, s), 7.83 (1H, t, J=4Hs), 7.70 (1H, s),

NMR (DMSO- $d_{\rm g}$ , 60MHZ, ppm) : 2.20 (3H. a), 7.00-7.40 (2H. m), 7.70-7.90

(2H. m), 8,50 (1H. m), 12,40 (1H. a)

Wass : N+1 252, N 251, m/e 209, 176, 167

#### 实施例14

2-アセチルアミノー5-(2-ビリジルチオ)チアゾール(5.0g) を併設 (50al) と6 N塩酸(10ml) の混合物に加え、これを撹拌下2時間湿液する。反 応混合物を純化濃値し、残液を水に溶解する。溶液を炭酸水業ナトリウム水溶液 でpHB.5に調査し、次いで混合物を解散エチルで抽出する。有機層を水塊し、破 酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残液をエタノール中塩酸溶液で 粉末化する。析出物を炉取し、イソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥し て、2-アミノー5-(2-ビリジルチオ)チアゾール二塩酸塩(4.60g、収率 185.8%)を得る。

融点: 220-225℃ (分解)

IR (J72-4) : 2550-2300, 1820, 1595 cm-1

NMR (DNSO-d<sub>c</sub>. 50MH2. ppm) : 7.20-7.60 (2H. m), 7.70-8.00 (4H. m), 8.55

(1H. m), 10,50 (3H. br s)

Haes : m/e 209, 187, 167, 123

### <u> 実施例15</u>

2-アミノー 5- (2-ビリシルチオ) チアゾール二塩酸塩 (4.0g) のクロロホルム (100m1)溶液に、3-クロロ過安息香酸 (5.0g) のクロロホルム (100m1) 溶液を、撹拌下 5 ℃で筒下する。混合物を5 ℃で1.5時間撹拌する。反応混合物を炭酸水深ナトリウム水溶液で洗浄し、弦酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク;100g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノール (10:1) の混合溶媒で溶出する。目的化合物を含む調分を合わせ、減圧遺綻して、2-アミノー5- (2-ビリジルスルフィニル) チアソール (3.4g、収率:78.9%) を得る。

**融点: 200-202℃ (分解)** 

8.68 (ZH. d. J=4Hz), 12.33 (1H. br s)

Mass : N+2 254. N+1 253. H 252. m/c 210. 168

# 実施例18

参考例1と同様にして、2-アセトアミド-5-(2-ピリミシニルチオ)チ アゾールから、2-アミノ-5-(2-ピリミシニルチオ)チアゾール (2.02 g、収率: 22.0%) を得る。

融点: 175-177℃

IR (\*\*\*-\*) : 3270, 3100, 1656, 1565, 1555, 1540 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppu): 7, 13-7, 57 (4H, n), 8, 40-8, 77 (2H, m)

Hass : M+2 212, N+1 211, N 210, m/e 168, 124

## **实施例19**

2 ーアセチルアミノー5 ークロロチアゾール (5.3g)、1 ーメチルー2 ーメルカプトイミダゾール (3.6g) および炭酸カリウム (6.2g) のN,Nーシメチルホルムアミド (50ml) 中混合物を、授件下130℃で5.5時間加熱する。反応配合物を減圧機能し、残波を水で粉末化する。折出物をが取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 ーアセチルアミノー5 ー (1 ーメチルイミダゾールー2 ーイルチオ)ナアゾール (6.95g、収率:91,2%) を得る。

融点: 155-160℃ (分解)

IR (371-4) : 3400, 1690, 1565, 1300 ca<sup>-1</sup>

NME (DMSO-d<sub>6</sub>, 90%52.ppm): 2.10 (3H.s), 3.70 (3H.s), 6.90 (1H.s), 7.26 (1H.s), 7.50 (1H.s)

Mass : M+1 255. N 254, m/e 212, 179, 170, 114

## 实施例20

3 - アセチルアミノー 5 - (1 - ノチルイミダゾール- 2 - イルチオ) チアゾール (7.0g) も時酸 (100ml) と 6 N塩酸 (20ml) の配合物に榕解し、これを撹拌下3.5時間透院する。反応混合物を減圧遺輸し、残渣を水冷下炭酸水素ナトリウム水溶液で耐3に質繁する。折出物を炉取し、水烧酸、減圧ドに乾燥して、2 -

(11)

```
アミノー5 - (1ーメチルイミダゾールー2ーイルチオ)チアゾール (49g、
収率:83.9%) を得る。
```

動点: 180-190℃ (分解)

IR (\$9.-a): 3300, 3150, 1620, 1530, 1280, 1220 cm<sup>-1</sup>.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60HHZ, ppm) : 2.77 (3H, s), 7.03(1H, s), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, s)

Mass: N+1 213, M 212, m/e 179, 170, 126, 114

#### 李施·例21

2 ーアミノー 5 ー (4 ーピリシルチオ) チアゾール (2.5g) とピリシン (8g) のN.Nーシメチルホルムアミド (25ml) 中混合物に、4 ーフルオロベンゾイルクロリド (2.7g) を水冷視洋下 5 ℃で横下する。ほ合物を水冷で 5 ℃で4時間探許する。反応混合物を設正原際し、残波を水で粉末化する。析出物を严取し、水洗後、減圧下で乾燥して、2 ー (4 ープルオロベンゾイルアミノ) ー 5 ー・(4 ーピリシルチオ) チアゾール(2.5g、(4 年: 63.1%)を得る。

融点: 220-225℃ (分解)

IR (\$9=-\*): \$150, 1670, 1605, 1587, 1550, 1295, 1230 cm<sup>-1</sup>

NNCR (DMSO-dg. 60MHZ, ppm) : 7.10-7.67 (4H,  $\alpha$ ), 7.95 (1H, s), 8.10-8.60

(4H.m). 12.85 (1H.s)

Mass : N\*1 332, M 331, a/c 209, 123, 95

#### 実施例22

4 - クロロメチルー 8 - ホルミルアミノチアアール(1.86g)、4 - メルカアト ピリジン (1.23g) および散散カリウム (1.8g) のN、N - ジメチルホルムアミ ド (20m1) 中距合物を、抵押下100℃で2時間加熱する。反応混合物を被圧潰縮 し、残渣を水で粉末化する。析出物を扩取し、水焼後、減圧下に乾燥して、2 -ホルミルアミノー4 - (4 - ピリジルチオメチル) チアゾール (1.7g、収率:6 8.0%) を得る。

MAN : 182-184°C

 $Mass: M^{+2}$  259,  $M^{+1}$  258, M 257,  $\alpha/e$  220, 147, 111

## 宏施例25

4-クロロメチルー2-ホルミルアミノチアゾール (1.76g)、4-ニトロチオフェノール (1.7g) および放験カリウム (1.8g) のN.Nージメチルホルムアミド (20ml) 中退合物を、控件下100℃で加熱する。反応混合物を永水に注ぎ、5℃で1時間推拌する。析出物を扩取し、水焼砂、減圧下に乾燥して、2-ホルミルアミノー4ー (4-ニトロフェニルチオメチル) チアゾール (2.3g、収率:78%)を得る。

融点: 158-160℃

IR (\$50-4): 3500, 1680, 1695, 1650, 1830 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm) : 4,40 (EH, m), 7,13 (1H, m), 7,56 (EH, d, J-8Hz),

8.10 (2H, d, J=8Hz), 8.50 (1H, s)

Nass: H 295, m/e 265, 141, 113

# 夹牌例26

2 ーホルミルアミノー4ー(4 ーニトロフェニルチオメチル)チアゾール(2.2g)と塩化アンモニウム(0.5g)をデトラヒドロフラン(30ml)、エタノール(50ml)および水(10ml)の聚合物に加え、これに鉄粉を撹拌で80℃で値でする。混合物を撹拌下2時間湿漉する。反応混合物を吸引デ過し、残塩を水で粉末化する。 折出物を炉取し、水洗後、級圧下に乾燥して、2 ーホルミルアミノー4 ー (4 ー アミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.6g、収率:81%)を得っ

融点: 180-182℃

IR (127-4): 3350. 3300. 1680, 1625, 1600, 1325, 1290 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>G</sub>, 60MBZ, ppcs): 4.00 (2H. à), 5.23 (2H. s), 6.57 (2H. d. J=8Hx), 6.83 (1H. s), 7.10 (2H. d. J=8Hx), 8.50 (1H. a)

Wass : W<sup>+1</sup> 266. N 265. m/e 237, 205, 141, 124

# 異施例27

IR (#P\*-\*): 1675, 1650, 1585, 1560, 1270 cm<sup>-1</sup>

NNR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, ppm): 4.30 (2H.\*). 7.16 (1H.\*). 7.33 (2H.d.J=6Hz).

8.33 (2H.d.J=6Hz), 8.45 (1H.\*)

Mass: M\*1 252, M 251, m/e 223, 155, 141, 113

#### 实施例23

2 - ホルミルアミノー4 - (4 - ビリシルチオメチル) チアゾール (1.6g) とN-クロロスクシンイミド (1.5g) の酢酸 (25nl) 中混合物を、保持下40-50で 6 時間知熱し、次いで盗退で16時間静度する。反応混合物を減圧環境し、残盗を炭酸水煮ナトリウム水溶液で粉末化する。折出物を炉取し、水洗後、減圧下に乾燥して、5-クロロー2 - ホルミルアミノー4 - (4 - ビリシルチオメチル) チアゾール (0.85g、収率: 46.8%) を得る。

融点: 200-203℃ (分解)

IR (370-A) : 1680, 1665, 1587, 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>G</sub>, 80MHZ, ppm): 4.37 (2H, s), 7.40 (2H, d, J=8Hz), 7.47 (2H, d, J=6Hz), 8.53(1H, s), 12.50 (1H, s).

Mass: M<sup>+3</sup> 288. M<sup>+2</sup> 287. M<sup>+1</sup> 286. M 285. a/e 256. 250. 175. 147 实施例24

5 - クロロー 2 - ホルミルアミノー 4 - (4 - ビリジルチオメチル) チアゾール (4.9g) をエタノール (25al)、テトラヒドロフラン (20al) および損塩酸 (7 al) の混合物に溶解し、これを室温で 4 時間痩評する。反応混合物を減圧機 結し、残液を水に溶解する。溶液を水冷下炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて出 8 に興盛する。析出物をデ取し、水洗後、減圧下に乾燥して、2 - アミノー 5 - クロロー 4 - (4 - ビリジルチオメチル)チアゾール (0.26g、収率:56.6%)を得る。

IR (\*\*\*\*): 3350, 3250, 1685, 1530 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHZ, Dpm): 4.13 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=6Hs), 7.43 (2H, s), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

無水酢酸(1.84g)とギ酸(0.9g)の混合物を、撹拌下50℃で0.5時間加熱する。溶検を室担まで冷却し、これに2ーホルミルアミノー4ー(4ーアミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.6g)を加える。混合物を室温で6.5時間撹拌 後、水水に注ぐ。析出物を严取し、水焼後、減圧下に乾燥して、2ーホルミルア ミノー4ー(4ーホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(1.7g、収率:96.7%)を得る。

融点: 195-197℃ (分解)

IR (\$>==\*): 3150, 1680, 1660, 1595, 1525, 1310, 1290 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-dg, 60MHz, ppm): 4.30 (28.s), 7.10 (18.s), 7.47 (28.d. J=88z).

7.73 (2H. d. J-8Hz), 8.40 (1H. s), 8.60 (1H, s), 10.33 (1H, s), 12.20 (1H, s)

Mass: M<sup>+1</sup> 294, N 293, m/e 265, 153, 141, 119

## **実施例28**

2 ーホルミルアミノー4 ー (4 ーホルミルアミノフェニルチオメチル) チア ソール (2.9g) の酢酸 (30ml) 溶液にNークロロスタシンイミドを授粋下50℃で加熱する。 反応混合物を核圧混締し、残液を水で粉木化する。 混合物を解棄エチルとテトラヒドロフランの混合物 (1:1) で抽出し、水体後、破験マグネシウムで乾燥する。 溶無を減圧留去して固形物を得る。 これをシリカゲル (シリカゲル60, 70-230メッシュ;メルク:150g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む四分を合わせ、返圧過回して、5 ークロロ-2 ーホルミルアミノフェニルチオメチル) チアゾール (2.0g、収率:61.2%) を得る。

**動点: 130-150℃(分解)** 

IR (271-4): 3350, 3200, 1710, 1690-1640, 1690 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-46, 90MHZ, ppa): 4.80 (2H, s), 7.25 (2H, d, ]=8Hz), 7.56 (2H, d,

]=8Hz), 8.25 (1H. s). 8.50 (1H. s), 10.23 (1H. s), 12.57 (1H. s)

(12)

Mass : M 327, m/e 298, 292, 263, 234, 204

#### 实施例29

5-クロロー2-ホルミルアミノー4ー(4-ホルミルアミノフェニルチオメチル)チアゾール(3.5g)を機塩酸(9 ml)、メタノール(30ml)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に溶解し、改造で4時間接件する。反応混合物を凝圧退縮し、投造を水に溶解する。溶液を水冷複評下炭酸水素ナトリウム水溶液で18 に開整する。衍出物をデ収し、水流後、減圧下に乾燥して、固影物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶解(10:1)で溶出する。目的化合物を含む両分を合わせ、減圧濃縮して、2-アミノー4ー(4-アミノフェニルチオメチル)-5-クロロチアゾール(2.3g、収率:79、3%)を得る。

融点: 158-163℃ (分解)

IR ( $pp_3 \rightarrow b$ ) : 3325, 3200, 3150, 1620, 1895, 1495, 1325, 1290 cm<sup>-1</sup> NMR (DMSO-d<sub>G</sub>, 60MHZ, ppq) : 4.33 (2H, s), 5.50 (2H, br s), 6.90 (2H, d,

J=8Hz), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 7.25 (2H, br s)

Mass : N 271, m/e 267, 236, 221, 204, 124

#### 実施例30

8 - アセチルアミノー5 - クロロー4 - ヒドロキシメチルチアゾール(1g)、4 - メルカプトピリシン(0.6g) および炭酸カリウム(1g)のN.N-シメチルホルムアミド(20ml) 中退合物を、撹拌下110℃で8時間熱熱する。反応混合物を水水に注ぎ、吸引炉過する。炉配を即酸エチルとアトウヒドロフランの混合物(1:1)で勧出し、残酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固彩物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:75g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合路 鉄(10:1)で熔出する。目的化合物を含む個分を合わせ、減圧緩縮して、2-アセチルアミノー4-ヒドロキシメチルー5-(4-ビリジルチオ)チアゾール(0.90g、収率:64.3%)を得る。

ーメチルー 1, 3, 4 ーチアジアゾール (1.3g) および炭酸カリウム (2.0g) の N, Nーシメチルホルムアミド (40ml) 中退合物を、 復부下120℃で 4 時間加熱する。 反応混合物を歳圧濃縮し、残虚に水を加える。 混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物 (1:1) で摘出し、 短和食塩水で洗浄後、 硫酸マグネシウムで乾燥する。 溶媒を減圧留去して固彩物を得る。 これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合客媒 (10:1) で溶出する。 目的化合物を含む 固分を合わせ、 減圧濃縮して、 2 ーアセチルアミノー5 ー (2 ーメチルー1.3.4 ーチアジアゾールー5 ーイルチオ) チアゾール (1.65g、 収率:60.7%) を得る。

融点: 242-244℃

IR (#99-#): 3250, 1695, 1550, 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-dg, 200MHZ, ppm) : 2.19 (3H, s), 2.63 (3H, s), 7.95 (1E, s),

12. 58 (111. s)

Hass: M\*1 273. N 272, m/e 230, 188, 155, 131

## 实施所34

2-アセチルアミノー5-(2-メチルー1.3.4-チアジアゾールー5-イルチオ) チアゾール (3.3g) をエタノール (70ml)、テトラヒドロフラン (50ml) および 6 N返酸 (200ml) の混合物に加え、これを撹押下6.5時間源波する。反応混合物を減圧適終し、残渣を水に溶解する。溶液を戻放水素ナトリウム水溶液でp88.5に 四整し、テトラヒドロフランと即較エチルの混合物 (1:1) で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。有機溶棄を淀圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶解 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む両分を合わせ、既圧 濃縮して、2-アミノー5-(2-メチルー1.3.4-チアジアゾールー5-イルチオ) チアゾール (0.85g、収率:58.236) を得る。

職点 : 203-205℃ (分解)

融点: 220-222℃ (分解)

NNR (DMSO-dg. 90MHZ, ppm) : 2.16 (3H, s), 4.40 (2H, d, J=6Hs), 5.13 (1H, t,

]=6Hz), 7.05 (2H, d. J=6Hz), 8.30 (2H, d. J=6Hz), 12.43 (1H, s)

Mass: N\*1 282, N 281, m/e 239, 220, 205, 188

#### 实施(例)

2 - アセチルアミノー4ーヒドロキシメチル-5 - (4-ビリジルチオ) チア ゾール (3.0g) を混塩酸 (8 al) とエタノール (100al) の協合物に加え、これ を捻拌下2.5時間退施する。反応混合物を減圧濃縮し、残浓をアセトンで根末化 する。析出物を严攻し、イソプロビルエーテルで保浄後、エタノールとイソプロ ピルエーテルの混合物から再結晶して、2-アミノー4-ヒドロキシメチル-5 - (4-ビリジルチオ) チアゾール二塩酸塩 (2.5g、収率:75.3%) を得る。

融点: 231-237℃ (分解)

IR (#79-#): 3350, 2300, 1610, 1560 cm<sup>-1</sup>

NBR (DM90-d<sub>6</sub>, 90MRZ, ppm) : 4.30-4.55 (3H, m), 7.80 (2H, d, J=6Hz), 8.65

(2H, d, J=6Hz). 8.83 (4H. br s)

Mass : N 239, m/s 222, 210, 188

#### 実施例32

実施例16と同様にして、2 - アミノ-5 - (4 - ビリシルチオ) チアゾールか ら、2 - アミノ - 5 - (4 - ビリシルスルホニル) チアゾール (0.73g、収率: 17.1%) を得る。

**勘点: 217℃ (分解)** 

18 (#7+-h): 3260, 3100, 1620, 1580, 1525 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>.90MHZ.ppm): 7.73-7.86 (3H.m). 8.20 (2H.br s), 8.55

(2H, d, J=6Hz)

Mass : M\*2 243, M\*1 242, M 241, m/e 209, 195

### 実施例33

3 -アセチルアミノー5-クロロチアゾール(1.76g)、5-メルカプト-3

IR (##\*-#): 3450, 3300, 3100, 1640, 1520, 1485, 1220 cm<sup>-1</sup>
NMR (DMSO-d<sub>s</sub>, 200MHZ, ppm): 2.63 (3H,s), 7.42 (1H.s), 7.75 (2H.s)

Mass : N<sup>+1</sup> 231, M 230, m/e 188, 154, 131, 113

# 実施例35

2 ーアセチルアミノー5 ークロロチアゾール(1.76g)、5 ーメルカプトー1 ーメチルー1 Hーテトラゾール(1.2g)および炭酸カリウム(2 g)のN.Nージメチルホルムアミド(40n1)中混合物を、撹拌下130℃で3時間加熱する。反応混合物を減圧退除し、残液を水で約末化する。析出物を炉取し、水洗後、減圧下に乾燥して固彩物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ・メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶解(10:1)で溶出する。目的化合物を含む固分を合わせ、減圧濃縮して、2 ーアセチルアミノー5 ー (1 ーメチルー1 Hーテトラゾールー5 ー イルチオ)テアゾール(2.1g、収率:52.0%)を得る。

融点: 208-210℃

IR (\*\*\*-\*\*): 3450, 3250, 3150, 1690, 1665, 1550, 1295, 1225 cm $^{-1}$ NMR (DMSO-d $_6$ , 200MIZ, ppo): 2.17 (3H, s), 4.11 (3E, s), 7.89 (1H, s),

12.51 (1H. a)

Nuss: M\*1 257, H 256, m/e 214, 173, 159, 131

## 実施例36

2 - アセチルアミノー5 - (1-メチルー1 H - テトラゾール-5 - イルチオ) チアゾール(2.0g)をエタノール(20al) および6 N塩酸(5 al)の混合物に加え、これを投拝で4時間選抜する。反応混合物を就圧温縮し、残塩を氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液では8に関整する。析出物をデ収し、水洗後、固形物をエタノールから再結晶して、2 - アミノー5 - (1-メチル-1 H - テトラゾール-5 - イルチオ) チアゾール(0.81g、以率:48.5%)を得る。

融点: 186-188℃ (分解)

IR (17:-\*): 3400. 3250. 3150. 1612. 1610. 1490. 1215 cm<sup>-1</sup>

(13)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm) : 4.03 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.63 (2H, s)

Mass : M+1 215, N 214, m/e 131, 89, 83

### 実施例37

3-アミノ-5-プロモチアゾール複酸塩(2.2g)、4-アミノ-2-メルカプト ピリミシン (2.2g) および投験カリウム (6.5g) のN. Nージメチルホルムアミド (100ml) 中混合物を、複样下90℃で2.5時間加熱する。反応混合物を減圧機動し、残液に水を加える。 再放をテトラとドロフランと昨聴エチル (1:1) の混合物で抽出し、血和食塩水で洗浄後、強酸マグネシウムで乾燥する。 帝 蘇を護圧留去して固彩物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:250g) カラムクロマトフグラフィーに付し、クロロホルム とメタノールの混合溶媒 (10:1) で部出する。目的化合物を含む個分を合む せ、減圧退縮して固形物を得る。これをエタノールで粉末化して、2-アミノー5-(4-アミノビリミツン-2-イルチオ)チアゾール (1.25g、収率:55.6%) を振る。

融点: 185-187℃ (分解)

IR ( $pp_{r-b}$ ): 3450, 3300, 3175, 3100, 1645, 1630, 1580, 1545, 1340 cm<sup>-1</sup> NMR ( $pmSO-d_{g_{r}}$ , 2008[I2,  $pp_{ro}$ ): 6.16 (1H, d, J-6Hz), 6.99 (2H, s), 7.07 (1H, s).

7.32 (2H. s), 7.86 (1H. d. ]=6Hs)

Mass : N+1 226, H 225, m/e 183, 139

#### 実施例38

2-アミノー5-プロモー4-メチルチアゾール塩酸塩(1.15g)、2-メルカプトビリミシン(0.6g)および炭酸カリウム(1.7g)のN.N-ジメチルホルムアミド(20a1)中挺合物を、撹拌下90℃で3.5時間加熱する。反応混合物を未水に注ぐ、混合物をテトラヒドロフランと配酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、鉱和食塩水で枕搾飲、破酸マグネシウムで乾燥する。溶粧を採圧固去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:100g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む四分を合わせ、減圧振砲して、2-ア

(50ml) の混合物に加え、これを5℃で3.5時間推押する。反応退合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、砂酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を採圧置去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシェ;メルク:100g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む両分を合わせ、減圧凝和して、2-アミノー4-メチルー5-(2-ビリジルスルフィニル)チアゾール(0.95g、収率:52.2%)を得る。

融点: 190-193℃ (分解)

NMR (DMSO-d<sub>G</sub>, 200MHZ, pgm): 2.38 (SH.s), 7.50-7.58 (1H.s), 7.70 (ZH.s), 7.96 (1H.d. J=8Hz), 8.07-8.16 (1H.s), 8.6-8.63 (1H.s)

Wass : K\*1 240, M 239, m/e 223, 191, 161, 129, 111

## 实施例41

2 - アセチルアミノー5 - プロモチアゾール (1.9g)、2 - メルカプトイミケゾール(0.9g)および炭酸カリウム (1.5g)のN.Nーシメケルホルムアミド(30al) 中混合物を、携件下90℃で2.5時間加熱する。反応混合物を誤圧環報し、残権をメタノールで抽出する。溶媒を竣圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む個分を合わせ、減圧凝縮して、2 - アセチルアミノー5 - (2 - イミグゾリルチオ)ケアゾール (1.8g、収率:87.4%)を得る。
触点:230-235℃(分層)

IR (393-4): 3150, 3100, 1710, 1550, 1290 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppa) : 2.1 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.6 (1H, s), 12.3 (1H, s)

Mass : M<sup>+1</sup> 241, N 240, n/e 198, 166, 100

## 実施例42

2-アセチルアミノー5- (2-イミダゾリルチオ) チアゾール (1.8g) を

ミノー4ーメチルー5- (2-ビリミシニルチオ) チアゾール (0.65g、収率: 5g.0%) を得る。

融点: 165-170℃ (分解)

IR (\$9,-5): 3300, 3175, 1630, 1565, 1490, 1320 cm<sup>-1</sup>

NNAR (DNSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm) : 2.10 (3H, s), 7.24-7.33 (1H, s), 7.33 (2H, s),

8, 64 (2H, d. J=5Hz)

Mass : H\*1 225, H 224, m/e 209, 191, 182, 166, 145

#### 実施例39

2-アミノー5-プロモー4-メチルチアゾール塩酸塩(4.5g)、2-メルカプトビリシン(2.3g)および炭酸カリウム(7.0g)のN・N-ジメチルホルムアミド(100ml)中混合物を、撹拌下90℃で3時間が熱する。反応混合物を減 圧退納し、残強に水を加える。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物で抽出し、飽和食塩水で供得後、磁酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を旋圧留去して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:300g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で協出する。目的化合物を含む國分を合わせ、減圧温縮して油状物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:20g)カラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合溶媒(5:1)で溶出する。目的化合物を含む両分を合わせ、減圧温縮して、2-アミノー4-メチルー5-(2-ビリジルチオ)チアゾール(2.1g、収率:47.9%)を得る。

NMR (DM90-dg, 200MHE, ppm) : 2.13 (SH. s), 5.97 (1H. m), 7.15 (1H. m),

7, 28 (2H. s). 7.65 (1H. m), 8.40 (1H. m)

Mass : M\*1 224, M 225, m/e 208, 190, 181, 145, 111

#### 实施例40

2-アミノー4-メチルー5-(2-ピリジルチオ) チアゾール (1.7g) お よび3-クロロ通安息音酸 (1.8g) をクロロホルム (20al) とシクロロメタン

酒塩酸(10ml)とエタノール(50ml)の混合物に加え、これを投件下5時間違流する。反応退合物を執圧退離し、残渣を水に溶解する。溶液を冷却下設験水素ナトリウムでpila.5に調整する。折出物を炉取し、水洗後、銭圧下に乾燥して、2ーアミノー5ー(2ーイミグブリルチオ)ナアゾール(0.35g)を得る。が設をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、塩和食塩水で快停後、碳酸マグネシウムで乾燥する。溶液を減圧留金して固形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:100g)カラムタロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む調分を合わせ、減圧環輸して、2ーアミノー5ー(2ーイミダブリルチオ)チアゾール(0.55g)を得る。2ーアミノー5ー(2ーイミダブリルチオ)チアゾールの該登は0.90g(収率:60.4%)である。

**勤点: 209-211℃ (分解)** 

IR (\*\*\*-\*): 3450. 3300. 1630. 1620. 1315 cm<sup>-1</sup>

NNIR (DNSO-dg, 200MHZ, ppm) : 7.05 (2H.s), 7.15 (1H,s), 7.36 (2H,s)

Mass : M<sup>+1</sup> 199. M 198, m/e 156. 139. 100

# 实施例43

2-アセチルアミノー5-プロモチアゾール (1.8g)、3-ヒドロキシー2-メルカプト ビリシン (1.3g) および検験カリウム (2.0g)のN、N-シメチルホルムアミド (40ml) 中混合物を、慢拌下90℃で3.5時間加熱する。反応混合物を減圧機結し、残造を水で粉末化する。混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物 (1:1)で抽出し、処和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を符る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ:メルク:150g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1)で溶出する。目的化合物を含む四分を合むせ、減圧滑縮して、2-アセチルアミノー5-(3-ヒドロキシビリシン-2-イルチオ)チアゾール(2.4g、収率:89.9%)を得る。

融点: 236-238℃ (分解)

IR (191-4): 3175, 1690, 1565, 1300 cm<sup>-1</sup>

(14)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm) : 2.16 (3H, s), 7.02-7.17 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.83 (1H.d.J=6Ha). 10.70 (1H.s). 12.30 (1H.s)

Mass : M\*1 268, M 257, m/e 225, 183, 127

#### 实施例44

2ーアセチルアミノー5ー(3ーヒドロキシピリシン-2ーイルチオ)チア ゾール (2g) をエタノール (40ml)、テトラヒドロフラン (20ml) および 6 N 塩酸(13ml)の混合物に加え、これを撹拌下5時間及液する。反応混合物を放圧 濃縮し、残液を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶放でpil8.5に調整 し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物 (1:1) で抽出する。有機層を 飽和食塩水で洗浄し、破職マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、2-プミノー5~(8~ヒドロキシピリジン~2~イルチオ) テアソール (1.15g、 収率:68.9%)を得る。

融点: 128-130℃

IR (#9a-#): 3500, 3400, 3300, 1640, 1570, 1520, 1500, 1330, 1200 cm<sup>-1</sup> NMR (DMSO-dg, 200MHZ, ppm) : 6, 97-7, 11 (38, m), 7, 29 (2H, s), 7, 82 (1H, d,

J-6Hz), 10.57 (1H. B)

Mass : M\*1 225, N 225, n/c 183, 139, 100

#### 突施例45

2-アミノー5- (3-ヒドロキシピリジン-2-イルチオ) チアゾール (4. 5g) セクロロホルム (100ml)、 シクロロメタン (200ml) およびN, Nーシメチ ルホルムアミド (50ml) の迄合物に加え、これに3-クロロ過安息登録 (4.3 g)のクロロホルム (50ml) 海液を撹拌下 5℃で滴下する。混合物を窓温で5時 即撹拌する。反応混合物を希塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄する。 水層 のpliを受象水素ナトリウムで5.7に調整し、テトラヒドロフランと配数エチルの 退合物(1:1)で抽出する。有機局を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム で乾燥する。溶媒を減圧留去して固形物を得る。 これをシリカゲル (シリカゲル 60、70-230メッシュ;メルク:850g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロ

IR (\$91-4) : 3400, 3300, 3125, 1630, 1530, 1490 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-dg, 200MHZ, ppm): 7.80 (1H, s), 7.32-7.39 (1H, s), 7.55 (2H, s),

7.57-7.61 (1H. m). 8.40 (2H. d. J-7Hz)

Mass: N+1 210, N 209, n/e 167, 122, 99

# 実施例48

2-アミノー5- (3-ピリジルチオ) チアゾール (3.0g) をジクロロメタ ン(100ml)とクロロホルム(100ml)の混合物に加え、これに 3 - クロロ過安息 香酸(3.4g)のシクロロメタン(50ml)溶液も、撹拌下5℃で摘下する。斑合 物を5℃で3時間投作する。反応混合物を接触水塞ナトリウム水溶液で洗浄し、 水層をテトラヒドロフランと酢酸エチルの混合物(1:1)で抽出し、飽和食塩 水で沈浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を城圧留去し、残渣をエタノー ルから再結晶して、2-アミノー5-(3-ピリジルスルフィニル) チアゾール (1.2g、収率: 37.2%) を得る。

融点: 178-179℃

IR (309-4): 3300, 3150, 1630, 1580, 1520, 1485, 1325, 1220 cm<sup>-1</sup> NMR (DHSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm): 7.58-7.70 (1H. m), 7.80 (1H. m), 8.00 (2H. m),

7.98-8.05 (1H.m), 8.72 (2H.br s)

Mass: M+1 226, W 225, m/e 209, 177, 147

2-アミノー5-(3-ピリジルスルフィニル) チアゾール (1.6g) と8-クロロ過安息香酸 (1.8g) をクロロホルム (150ml)、ジクロロメタン (50ml) およびN,Nーシメチルホルムアミド(5ml)の混合物に加え、これを室温で3 時間指押する。反応混合物を希塩酸で抽出し、酢酸エチルで投停する。水層を炭 酸水素ナトリウムでpR8.5に調整し、混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチル の銀合物(1:1)で抽出する。有機層を水洗後、張陵マグネシウムで乾燥す る。溶媒を成正留去し、残渣をエタノールで粉末化して、2-アミノー5-(3 ーピリジルスルホニル) チアゾール (0.30g、収率:17.5%) を咎る。

ロホルムとメタノールの混合容輝(10:1)で容出する。目的化合物を含む回分 を合わせ、絨圧溢縮して、2-アミノー5-(3-ヒドロキシピリジン-2-イ ルスルフィニル) チアゾール (0.65g、収率:12.2%) を得る。

融点: 155-158°C (分解)

IR (#90-#): 3300, 3150, 1620, 1565, 1515, 1300 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, pps) : 7.29-7.40 (2H.s), 7.59 (1H,s), 7.75 (2H.s),

8.15 (IH.br s)

Mans 1 m/c 225, 820, 205

2-アセチルアミノー5-プロモチアゾール(1g)、3-メルカプトピリシ ン塩酸塩(1g)および炭酸カリウム (1.5g) のN, Nーシメナルホルムアミド (10ml) 中混合物を、撹拌下90℃で4.5時間加熱する。反応混合物を氷水に注 ぐ。析出物を沪取し、水洗後、減圧乾燥して、2-アセチルアミノ-5-(3-ピリシルナオ) ナアゾール (0.9g、収率: 81.8%) を得る。

融点: 203-205℃ (分解)

IR (39a-a): 3170, 1700, 1570, 1300 cm-1

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm) : 2.16 (3H, s), 7.33-7.39 (1H, s), 7.60 (1H, d,

J=8Hz), 7.81 (1H.s), 8.42-8.54 (2H.m), 12.45 (1H.s)

Mass: M\*1 252, M 251, m/e 209, 176, 167, 111

#### 实施例47

2 - アセチルアミノー5 - (8-ピリジルチオ) チアゾール (8.5g) をエタ ノール(160ml)、テトラヒドロフラン (50ml) および 6 N塩酸(100ml)の混合物に 加え、これを撹拌下4時間退流する。反応混合物を減圧浪縮し、残渣を水に溶解 する。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8.5に飼養し、析出物を炉取し、水 洗後、減圧下に乾燥して、2-アミノ-5-(3-ピリジルチオ)チアゾール (5.6g、収惠:78.9%) を得る。

**職点: 140-142℃** 

政点: 218-220℃ (分解)

IR (\*>=~\*) : 3420, 3300, 1650, 1520, 1310 cm<sup>-1</sup>

NNR (DHSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm) : 7.63-7.70 (1H, n), 7.78 (1H, s), 8.20 (2H, s).

8.27 (lH, d, j=8Hz), 8.85 (1H, d, j=4Hz), 9.06 (1H, s)

Mass : M\*1 242. M 241. q/e 177, 135, 99

## 实施例50

2-アセチルアミノー5-プロモチアゾール (2.2g)、2-メルカプトー5 ートリフルオロメチルピリシン (1.9g) および段時カリウム (2.0g) のN.N ージメチルホルムアミド(40ml)中混合物を、撹拌下90℃で4.5時間加熱する。反 応混合物を減圧機能し、残渣を水で粉末化する。析出物を护取し、水洗後、減圧 下に乾燥して、2ーアセチルアミノー5ー(5ートリフルオロメチルビリシンー 2ーイルチオ) チアゾール (3.2g、収率:100%) を得る。

融点: 165-170℃ (分解)

IR (#9.0-4): 3175, 1695, 1640, 1600, 1565, 1330 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-dg. 200MHZ. ppa) : 2.19 (3H. s). 7.21 (1H. d. j=12Hz). 7.83

(1H. s), 8.04-8.15 (1H. s), 8.18 (1H. br s), 12.53 (1H. s)

Mass : M\*1 321. N 320. m/e 277. 235, 191

# 实施例51

2 ーアセチルアミノー5ー(5ートリフルオロメチルピリシンー2ーイルチ オ) チアゾール(3.2g)をエタノール (60ml)、テトラヒドロフラン (30ml) お よび6 N塩酸 (10al) の混合物に加え、これを撹拌下3時間遺放する。反応混合 物を減圧追縮し、残渣を水に溶解する。溶液を放散水素ナトリウム水溶液でpiB. 5に胸差し、テトラヒドロフランと降酸エチルの混合物(1:1)で抽出後、硫 歳マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留虫して回形物を得る。 これをシリカゲ ル (シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:150g) カラムクロマトグラ フィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目 的化合物を含む國分を合わせ、採圧退館して、8-アミノー5-(5-トリフル

(15)

オロメチルピリシンー 2 - イルチオ) チアゾール (2.1g、収率: ?5.8%) を得る。

**副点: 135-138℃** 

IR (JPs-\*): 3400, 3300, 3100, 1640, 1600, 1560, 1520, 1330 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm): 7.26 (1H.d. J=RHz), 7.23 (1H.s), 7.66 (2H.s),

7.81 (1H.d. J-RHz), 8.80 (1H.s)

Mass : H\*1 278. M 277. m/c 235, 191, 146, 131

#### 实施例58

2 - アミノー 5 - (5 - トリフルオロメチルビリシンー2 - イルチオ) チアゾール (0.6g) のジクロロメタン (20ml) 溶液に、3 - クロロ過安息啓蒙 (0.6g) を授押下 5 でで調下する。提合動き 6 でで3 時間操作する。欠応混合物を戻 酸水富ナトリウム水溶液で洗押し、成散マグネシウムで乾燥する。忽線を調正留 去して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク:30g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (10:1) で溶出する。目的化合物を含む回分を合わせ、減圧温縮して、2-アミノー5 - (5-トリフルオロメチルビリジン-2-イルスルフィニル)チアゾール (0.52g、収率:81.9%) を得る。

**越点:144-145℃** 

NMR (DMSC-d<sub>g</sub>, 200MHZ, ppm): 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, s), 8.21 (1H, d, J=SHx), 8.56 (1H, d, J=SHx), 9.08 (1H, s)

Mass : M 293, m/e 277, 245, 226, 179, 147

#### 爽施例53

2 - アセチルアミノー5 - プロモチアゾール (2.2g)、4-アミノー2-メルカプト ピリミシン (1.3g) および炭酸カリウム (2.0g) のN,N-シメチルホルムアミド (50ml) 中退合物を、核押下90でで2時間加熱する。反応混合物を減圧濃縮し、残値を水で樹水化する。析出物をが取し、水焼体、減圧下に乾燥して固形物を得る。これをシリカゲル (シリカゲル60、70-230メッシュ;メルク・200g) カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメナノールの提合

IR (37:-8): 3450, 3350, 3125, 1675, 1510, 1230 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm) : 5.45 (1H, d, J=7Hx), 7.30-7.40 (3H, m),

7.64 (1H.m)

Mass : a/e 220. 205, 132, 112

## 完施例56

実施例41と同様にして、2ーアセチルアミノ-5-プロモチアゾールから、2 ーアセチルアミノ-5- (4-メチルビリミジン-2-イルチオ) チアゾール (2.89g、収率:48.0%) を得る。

**副点: 210℃ (分解)** 

iR (JDz-A) : 3170, 1720, 1695, 1575, 1555, 1335 cm<sup>-1</sup>

NOR (DMSO-d<sub>G</sub>, 200MHZ, ppm): 2.19 (3H. s), 2.39 (3H. s), 7.16 (1H. d. J=5Hz), 7.70 (1H. s), 8.46 (1H. d. J=5Hz), 12.38 (1H. z)

Mass: N+2 268, N+1 267, N 266, n/e 224, 182, 165

# **实施例57**

参考例2と同様にして、2-アセチルアミノ-5- (4-メチルビリミシン-2-イルチオ) チアゾールから、2-アミノ-5- (4-メチルビリミシン-2 -イルチオ) チアゾール (0.40g. 収率:16.4%) を得る。

融点: 158-159℃

IR (\$\mu\_{\nu=\nu}\$): 3430, 3280, 3100, 1620, 1565, 1520, 1490, 1330, 1210 cm<sup>-1</sup>
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200M/2, ppm): 2.39 (3H.s.), 7.14 (1H, d. J=5Hz), 7.15 (1H, s).

7.43 (2H, s), 8.47 (1H, d, ]=5Hz)

Mass : N+2 226, N+1 225, N 224, m/e 182, 138

元素分析: CallaN4Saとして

計算值: C 42.84, H 3.59, N 24.99

実制值: C 42.81, H 3.50, N 24.86

# 实施例58

溶錐 (10: 1) で溶出する。目的化合物を含む画分を合わせ、就圧遏納して、2 ーアセチルアミノー5ー (4ーアミノビリミソンー1ーイルナオ) ナアソール (1.3g、収率:48.7%) を得る。

融点: 255-258℃ (分解)

IR  $(J_{J_0-J_0})$ : 3400, 3350, 3200, 1692, 1660, 1585, 1325, 1300  $ca^{-1}$ NAR  $(DMSO-d_G, 2004MZ, ppm)$ : 2.16 (3H, 0), 6.17 (1H, d, J-GHz), 7.02

(2H. a). 7.59 (1H. a). 7.85 (1H, d, J=6Hz), 12.31 (1H, s)

Mass: N+1 268. M 267, m/e 225, 205, 183

#### **省旅例54**

実施例41と同様にして、2 - アセチルアミノ-5-ブロモチアゾールから、2 - アセチルアミノ-5- (4 - ヒドロキンどリミジン-2-イルチオ) チアゾール (0.35g、仅率: 28.8%) を行る。

IR ( $p_{2}$ - $p_{1}$ ): 3150, 1665, 1565, 1535, 1300, 1275, 1230 cm<sup>-1</sup> NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHZ, ppm): 2.18 (3H. s), 6.25 (1H, d, J=6Hz), 7.70

(1H, s), 7.93 (1H, d, J=6Hs), 12.0-12.6 (2E, m)

Mass : M\*1 269, M 268, m/e 259, 197, 135

#### **実施例55**

2 ーアセチルアミノー5ー(4ーヒドロキシピリミジンー2ーイルチオ)チアソール(3.7g)をエタノール(100ml)、テトラヒドロフラン(40ml)および6 N 返職(20ml)の混合物に加え、これを撹拌下6.5時間澄流する。反応混合物を放圧機路し、残職を水に溶解する。溶液を炭酸水素ナリウム水溶液でpi8,5に調験する。折出物を炉取し、水洗後、施圧下に乾燥して面形物を得る。これをシリカゲル(シリカゲル60、70ー230メッシェ;メルク:250g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(10:1)で溶出する。目的化合物を含む回分を合わせ、減圧退縮して、2ーアミノー5ー(4ーヒドロキシピリミジンー2ーイルチオ)チアゾール(0.45g、収率:14.5%)を得る。

融点: 210-220°C (分解)

2-アミノー5-(2-ビリミシニルチオ)チアソール (1.0g) のビリシン (20al) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.8al) を復拝下5でで領下する。 没合物を室温で24時間撹拌する。 反応混合物を減圧濃縮し、残液に水を加える。 混合物をテトラヒドロフランと酢酸エチル (1:1) の混合物で抽出し、飽和食塩水で洗神徒、破験マグネシウムで乾燥する。 溶液を減圧退難して固形物を得る。 これを50%エタノールで再結晶して、2-メタンスルホニルアミノー5-(2-ビリミシニルチオ)チアゾール (0.60g、収率:

**融点: 200℃ (分解)** 

43.8%) を得る。

IR (#9.-4): 3120, 1585, 1545, 1440, 1305, 1140 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm) : 2.98 (3H, m), 7.35 (1H, t. J=7Hz), 7.76

(1H. s), 8.71 (2H, d, j=7Hz), 12.89 (1H, br s)

Mass: M+2 290, N+1 289, N 288, n/e 209, 168

元素分析:CgHgN\_O2S3として

計算值: C 33.32. H 2.80. N 19.43

夹测值: C 33.04, H 2.74, N 19.06

## 卖施例59

実施例40と同様にして、2-アミノー5-(2-ビリミジェルチオ) チアソールから、2-アミノー5-(2-ビリミジェルスルフィニル) チアソール (0.52 g、収率:32.256) を得る。

融点: 206℃ (分解)

IR (\$\psi\_+\psi\$) : 3300, 3200, 1615; 1565, 1545, 1520, 1230, 1150 cm^1 NMR (DMSO-d\_6, 200MM[Z, ppa) : 7.67 (1R, t, J-SHz), 7.73 (1H, t), 7.87

(2H. a). 8.99 (2H, d, J=5Hz)

Nass : M 225, m/e 210, 178, 168, 147

元素分析: C7H6N4OS2として

背算值: C 37.16. H 2.67. N 24.76

実料値: C 36.78, H 2.62, N 24.62

実施例60 **実施例49と同様にして、2-アミノー5-(2-ピリミジニルチオ)チアゾー** ルから、 2ーアミノー5ー (2ーピリミジニルスルホニル) チアゾール (0.464 g、収率:8.1%) を得る。

融点: 214℃ (分解)

IR (39x-4): 3400, 3100, 1615, 1570, 1515, 1335, 1210, 1140 cm<sup>-1</sup> NMTR (DMSO-d  $_{\rm S},$  200HHZ, ppm) : 7.73 (1H, s), 7.80 (1H, t, J=5Hz), 8.23

(2H. s), 9.05 (2H, d, J=5Hz)

Иавв : M<sup>+2</sup> 244, N<sup>+1</sup> 243, N 242, m/c 178, 136

